FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1929-1930

N° 45

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue le 24 Juillet 1930, à 16 heures 30

PAR

TRINQUET (André-Adolphe-Maurice-Gaston)

Né le 20 Avril 1905 à La Sentinelle (Nord)

L'INSOMNIE

Son traitement par le SOMNOTHYRIL

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

JURY DE LA THÈSE

Président de la Thèse : M. DEBEYRE

Suffragants : MM. P. COMBEMALE, INGELRANS, GERNEZ

LILLE
IMPRIMERIE CENTRALE DU NORD
12, Rue Lepelletier

1930

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1929-1930

N° 45

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue le 24 Juillet 1930, à 16 heures 30

PAR

TRINQUET (André-Adolphe-Maurice-Gaston)

Né le 20 Avril 1905 à La Sentinelle (Nord)

L'INSOMNIE

Son traitement par le SOMNOTHYRIL

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

JURY DE LA THÈSE

Président de la Thèse : M. DEBEYRE

Suffragants : MM. P. COMBEMALE, INGELRANS, GERNEZ

LILLE
IMPRIMERIE CENTRALE DU NORD
12, Rue Lepelletier

1930

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois (I. ✪). — Assesseur : M. Gérard E. (✻ I. ✪)

Clinique médicale	MM Carrière (✻, I. ✪),	professeur
	Combemale (O. ✻, I. ✪ M)	id.
Clinique chirurgicale	Gaudier (O. ✻, ⚷, I. ✪,)	id.
	Lambret (C ✻. I. ✪),	id.
Clinique des mal. cutanées et syphilit.	Charmeil (✻, I. ✪),	id.
Clinique obstétricale	Bué (✻, I. ✪),	id.
Pathologie interne et expérim. et Clinique des maladies de l'appareil digestif.	Surmont (✻, I. ✪, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires.	Potel (✻. ⚷, I. ✪),	id.
Anatomie pathol. et Pathol. générale.	Ingelrans (I. ✪),	id.
Physiologie	Dubois (I. ✪),	id.
Anatomie.	Cordier (A ✪)	id.
Histologie	Debeyre (O. ✻, ⚷, I. ✪, ✠),	id.
Chimie minérale et Toxicologie	Vallée (✻, I. ✪),	id.
Chimie organique	Polonovski (⚷, A. ✪).	id.
Matière médicale et Botanique.	Fockeu (✻, I. ✪, ⚷, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie	Gérard (Ernest) (✻. I. ✪),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutique.	Desoil (✻, I. ✪),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance	Paucot (A. ✪),	id.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie	Le Fort (O, ✻, ⚷, I. ✪, O. ✠),	id.
Clinique psychiatrique.	Raviart (✻, I. ✪),	id.
Clinique médicale infantile.	Minet (I. ✪),	id.
Thérapeutique	Doumer (I. ✪),	id.
Médecine opératoire.	Vanverts (✻, I. ✪).	id.
Hygiène et Bactériologie	Pierret (I. ✪),	id.
Médecine légale et Médecine sociale.	Leclercq (✻, ⚷ I. ✪),	id.
Hydrologie et Crénothérapie	Duhot (I ✪),	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. P. Combemale (A. ✪.); Morvillez (A. ✪),

Cours complémentaires

Clinique ophtalmologique	MM. Toulant	Chargé du Cours
Clinique oto-rhino-laryngologique.	Debeyre (M.) (O, ✻, ⚷, I. ✪),	id.
Chimie analytique	Polonovski (⚷ I. ✪),	id.
Physique pharmaceutique	Sonneville (A. ✪),	id.
Parasitologie.	Lavier	id.
Déontologie.	Bertin (✻. I ✪),	id.
Physique médicale	Fabre (I. ✻, ✪),	id.

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (✻, I. ✪), Combemale (O. ✠ I. ✪, M) et Charmeil (✠, I, ✪,).

Professeurs honoraires: MM. Moniez (O. ✻, I. ✪), Calmette (C. ✪), Lescœur (I ✪) Baudry (✻. I. ✪. ✠), Verdun (✻), Debierre (✻ I ✪), Doumer, (I ✻ ✪) Curtis (✠ I ✪), Lemoine, (✻ I ✪), Bedart, (O. ✻, I ✪, ✠).

Agrégés en exercice :

MM. Gérard M. (⚷ I. ✪). P. Delannoy. (A. ✪). Paquet, (⚷ A. ✪), Bertin, (✻) Legrand (✪ ✠A ✪), Swynghedauw (✪ I ✪), Lavier (✪) Auguste, Gernez, Nayrac.

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend n'y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté, en date du 28 février 1878).

A MES PARENTS,

En hommage de mon grand amour filial, de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A MON FRÈRE, SA FEMME ET LEUR PETIT GUY,

Que j'aime tant.

A MA GRAND'MÈRE,

Puisse ce travail lui montrer un peu de ma vénération.

A MES ONCLES REGRETTÉS,

Qui furent pour moi l'exemple du devoir.

A MA FAMILLE. — AUX MIENS.

A MES AMIS VÉRITABLES.

A MES CAMARADES.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546812_0072

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Docteur DEBEYRE,

Professeur à la Faculté de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

Croix de Guerre,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, en hommage de notre profond respect.

A mes Assesseurs :

Monsieur le Docteur Pierre COMBEMALE,

Professeur à la Faculté de Médecine de Lille,

Médecin-chef de l'Asile de Bailleul,

Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance pour nous avoir inspiré le sujet de ce travail et pour l'enseignement précieux qu'il nous a donné pendant nos études médicales.

Monsieur le Docteur INGELRANS,

Professeur à la Faculté de Médecine de Lille,

Monsieur le Docteur GERNEZ,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lille,

En hommage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

« Qui dort dîne », dit le proverbe; le sommeil, besoin naturel, est à la base même, une des conditions essentielle de la réparation des fonctions de relation; il est indispensable au bon fonctionnement de la cellule nerveuse et des fonctions sensitivo-motrices.

Or, il est curieux de constater que la clinique moderne, alors qu'elle cherche avec soin les plus légers troubles dans le fonctionnement des sécrétions, de la respiration, du pouls, etc..., semble plutôt se désintéresser de l'insomnie; cependant, ce symptôme se rencontre à chaque instant et le sommeil est une fonction aussi essentielle que la fonction respiratoire ou cardiaque. En effet, des expériences ont montré que des animaux privés de sommeil meurent rapidement, bien plus rapidement qu'ils ne meurent de faim. Si le sommeil est indispensable c'est qu'il n'est pas un état purement passif, il n'est pas un simple arrêt des fonctions de l'organisme, il est lui-même une fonction positive, vitale, et comme tel, l'organisme ne peut s'en passer.

Depuis toujours, on avait apprécié la nécessité du

sommeil, les anciens en vantaient les bienfaits et déjà ils essayaient de combattre l'insomnie puisque le pavot était l'attribut de « Morphée ». Si ensuite nous remontons au siècle dernier, les troubles que donne l'insomnie commencent à être étudiés; en 1867, Fouquet écrit : « L'insomnie est déprimante, elle affaiblie nos forces vitales, fatigue notre intelligence, nous fait connaître notre fragilité, elle provoque une sorte d'éréthisme nerveux qui laisse à sa suite: les maux de tête, les vertiges, l'épuisement, les névroses, la folie; sa continuité entraîne l'insomnie opiniâtre, invincible, et le malade tombe dans une obtusion des facultés, une hébétude physique et morale qui indique assez quelle atteinte l'insomnie porte à nos facultés mentales et combien elle menace l'existence même... »

Peu à peu les dangers de l'insomnie se révèlent et de nombreux médecins signalent les graves perturbations qu'elle crée dans notre organisme. Meynert signale à ce sujet le cas d'une femme qui, ayant soigné son enfant atteint de pneumonie, pendant quatorze jours en ne prenant que très peu de repos, fut atteinte de délire avec hallucinations effrayantes; on peut citer également le supplice effrayant que font subir les Orientaux à leurs condamnés à mort: il consiste à empêcher par tous les moyens et jusqu'à ce que la mort survienne, leurs victimes de dormir; H. Gibbons rapporte qu'il a eu l'occasion de voir en Chine un de ces supplices, il vit au bout du huitième jour d'insomnie le condamné supplier ses bourreaux de le faire mourir tout de suite et par n'importe quel procédé, même par la décapitation (dernier outrage

à faire à un chinois). Ne dit-on pas que certains policiers américains surtout, emploieraient un peu cette méthode pour faire avouer leurs criminels.

L'insomnie, symptôme courant de nombreuses maladies, symptôme inquiétant beaucoup de malades, de plus en plus le médecin est appelé à la traiter aussi souvent ou presque, peut-on dire, que des troubles digestifs.

Les facultés intellectuelles se retrempent dans le sommeil comme des muscles fatigués redeviennent souples par le repos et on comprend qu'à ce siècle où l'individu a de plus en plus de soucis et d'efforts intellectuels à fournir, le médecin soit appelé de plus en plus à traiter l'insomnie, « il n'est pas de jour où le praticien n'examine des sujets présentant de l'insomnie. Il est des individus qui viennent consulter uniquement pour ce symptôme dont ils veulent être débarrassés à tout prix. Aussi l'emploi des hypnotiques divers, prescrits ou non par le médecin, est-il devenu chose courante. La consommation de valériane, de véronal, de divers dérivés barbituriques, etc., est-il en progression croissante « (Verdier).

Si les hypnotiques sont actuellement nombreux, nombreux sont aussi leurs inconvénients et on peut hésiter parfois d'en prescrire.

En effet, le problème pharmacodynamique que pose l'étude des hypnotiques est des plus complexe puisqu'il réclame la connaissance parfaite de la physiologie du sommeil, fonction loin d'être encore élucidée cependant dans ses mécanismes intimes; il faut connaître aussi le mode d'action précis du médicament qui fait dormir.

En outre, pour que les applications pratiques du médicament soient bien établies, il est nécessaire de connaître les nombreuses raisons pathologiques qui peuvent troubler la fonction du sommeil.

L'étude d'un hypnotique demande donc une introduction physiologique de la fonction du sommeil, une revue générale des causes qui peuvent la perturber et enfin la position dudit hypnotique dans les groupes chimiques que les pharmacologues ont établis pour classer les très nombreux médicaments qui cherchent à lutter contre l'insomnie.

C'est ce que nous nous sommes efforcés de faire dans les premiers chapitres de ce travail, réservant les autres aux données pharmacodynamiques nouvelles du *Somnothyril*, l'hypnotique que nous étudions ici et aux résultats cliniques remarquables qu'il nous a donné dans les diverses catégories d'insomnies.

———o———

CHAPITRE PREMIER

Le Sommeil

Le sommeil est une nécessité, comme est une nécessité le repos pour tout organe qui travaille: même le cœur qui pourrait paraître faire exception à la loi du repos, y obéit pourtant, puisque périodiquement, pendant la diastole, le myocarde se relâche et si l'on additionne ces temps de repos, ils comptent plus de 12 heures sur 24. Le sommeil est une nécessité telle que sa privation amène la mort plus vite que ne le fait la privation complète d'aliments.

On peut comparer, dans ses grandes lignes, l'individu profondément endormi à un animal chez lequel, sans le choquer, on aurait pu enlever ses hémisphères cérébraux: les opérations intellectuelles sont suspendues, toute manifestation volontaire est éteinte, un mouvement, alors, ne relève plus que de réponses réflexes plus ou moins coordonnées ne dépendant pas d'une activité corticale consciente. Le meilleur témoin de la suspension de l'activité télencéphalique est l'apparition du phénomène de Babinski que l'on regarde actuellement comme le résultat d'une modification d'activité de la voie pyramidale.

Pendant le sommeil les muscles sont relâchés, beaucoup plus que pendant le simple repos. Ce n'est cependant

pas un relâchement uniforme de tous les muscles, puisque l'état de tonicité de certains groupes musculaires persiste. Les enfants dorment à poings fermés, souvent les muscles masticateurs conservent leur tonicité, l'action des sphincters persiste.

Le seuil d'excitabilité de la sensibilité a augmenté, la conduction nerveuse se fait plus lentement. Les excitations périphériques n'éveillent plus aucun acte coordonné comme à l'état de veille, elles ne semblent pas atteindre le cerveau, donc ne se transforment pas en sensations; elles sont cependant capables de déclancher des réactions motrices ou secrétoires: c'est-à-dire des réflexes, réflexes bulbo-médullaires et sous-corticaux.

La respiration, pendant le sommeil, est plus lente, la fréquence des mouvements est diminuée, la durée de chacun des temps est modifiée: l'inspiration est plus profonde et la première partie de l'expiration est plus brusque, le type respiratoire thoracique domine. Le rythme devient souvent inégal, il prend souvent, surtout chez l'enfant et le vieillard, le type périodique, type que Pachon a rattaché à l'insuffisance cérébrale. Enfin la ventilation pulmonaire est diminuée de 1/5.

Pendant l'état de sommeil, le cœur bat moins vite de 1/5 d'après Franck, de 1/7 d'après Bénédict, la phase diastolique s'allonge et l'impulsion systolique est moins énergique. La pression artérielle baisse un peu, passant de 11,5-7,5 à 9,5-7, les recherches pléthysmographiques qui ont pu être faites sur les organes périphériques par Mosso, Fr. Franck, sans altérer la profondeur du sommeil, montrent une vaso-dilatation périphérique: la circulation veineuse périphérique est accrue.

L'étude de la circulation cérébrale pendant le sommeil, étude par laquelle on a eu l'espoir un moment de résoudre le problème du sommeil, n'a donné aucun résultat

certain ; en effet, on ne sait pas exactement ce qu'elle devient : Mosso trouvant que la pression intracrânienne est diminuée pendant le sommeil, Shépard, Brodmann la trouvant augmentée. Ces résultats contradictoires proviennent probablement du fait qu'on doit faire ces recherches sur des êtres opérés, c'est-à-dire des sujets dont la circulation cérébrale n'est plus dans des conditions physiologiques.

Le milieu intérieur présente une tendance à l'acidose, on note une diminution de la réserve alcaline, une augmentation de la tension du gaz carbonique alvéolaire. C'était en partant de ces éléments humoraux étudiés particulièrement dans le sommeil hibernal des marmottes que R. Dubois avait proposé l'explication du sommeil par l'accumulation du gaz carbonique.

Les urines sont diminuées en quantité : 56 c^3 à l'heure au lieu de 68,5 ; elles sont plus alcalines, plus denses et contiennent plus d'AzH^3.

La respiration cutanée a augmenté, puisque d'après Santurius un individu élimine plus de sueur en sept heures de sommeil qu'en 17 heures de veille.

Quand les processus cataboliques sont uniformes, le quotient respiratoire est fixe pendant le sommeil. La valeur calorifique des échanges respiratoires durant le sommeil serait semblable, en faisant la part de l'erreur expérimentale, à celle trouvée à l'état de veille dans la meilleure position de repos. C'est d'ailleurs cette position qui se trouverait être celle que prend habituellement le sujet pendant le sommeil (caractéristique individuelle de Delcourt, Bernard et A. Mayer).

Enfin, pendant le sommeil, la température du corps est abaissée, la minima se trouvant sur la fin de la période de sommeil.

La plupart de ces constatations montrent une diminution générale de l'activité des cellules, cette diminution s'étend à tout le système nerveux. Il n'y a pas que le télencéphale qui se trouve ainsi au repos, les pédoncules cérébraux, le bulbe, la moelle ont une activité atténuée; ainsi le centre respiratoire a son fonctionnement ralenti: c'est que le seuil d'excitabilité de ses cellules est augmenté et qu'il lui faut un excitant plus intense pour fonctionner, puisque le gaz carbonique du sang augmente pendant le sommeil et que malgré cette augmentation, le rythme respiratoire reste plus lent.

La réflectivité médullaire qui devrait être exaltée par la disparition de l'action inhibitrice du cerveau au repos, est cependant atténuée, ce qui laisse à penser que la fonction du sommeil s'est étendue à tout l'axe cérébro-médullaire.

Les recherches si délicates pratiquées dans ce domaine, puisque toute excitation un peu forte peut arriver à pénétrer le télencéphale et à réveiller le dormeur, ont montré à Rossembaert-Lombart, Piéron, Tuttle que les réflexes tendineux sont si affaiblis qu'ils peuvent aller jusqu'à l'abolition complète, que les réflexes cutanés sont très atténués, qu'enfin les réactions de défense aux stimulations sont retardées, amoindries.

Pendant le sommeil, il est des organes, les yeux, les pupilles, qui présentent une position qui, loin de témoigner d'un relâchement dans la musculature qui les anime de mouvement, donnent au contraire la notion d'une activité augmentée comme si la région nerveuse d'où naissent leurs nerfs était, durant la période de sommeil, le siège d'un fonctionnement plus intense; en effet, les paupières sont closes par contracture de l'orbiculaire, les yeux sont révulsés en haut et en dehors, l'iris se cachant sous la voûte orbiculaire, les pupilles sont en myosis,

myosis d'autant plus accusé que le sommeil est plus profond et elles ne réagissent plus à la lumière (Courbon).

Il est intéressant de noter, à ce propos, qu'il semble bien y avoir pendant le sommeil, un déséquilibre dans l'état du tonus des systèmes nerveux organiques, dits autonomes par Langley. Le système sympathique est diminué dans son activité, en particulier les réactions vasomotrices sont peu intenses, alors que les systèmes parasympathiques sont en état d'hyperactivité, comme le montrent le myosis et le ralentissement du pouls ; certains mêmes ont fait remarquer que cet état de vagotonie expliquait l'apparition fréquente pendant le sommeil de crises vagotoniques : crises d'asthme, spasmes laryngo-bronchiaux.

Le sommeil dont nous venons rapidement de décrire les aspects physiologiques, n'est pas un état uniformément semblable à lui-même, à tous moments.

Les caractères de présomption : cessation des rapports avec le milieu, relâchement musculaire, modifications mécaniques de la circulation et de la respiration ; ainsi que les caractères de certitude qui défient toute simulation comme le myosis, la diminution ou même l'abolition des réflexes cutanés et tendineux, le signe de Babinski, se rencontrent obligatoirement dans le sommeil, mais à des degrés plus ou moins marqués selon sa profondeur. Le sommeil, en effet, varie toujours dans son intensité, aux divers moments, chez un même individu. Pour en apprécier la profondeur, il faut avoir recours aux explorations sensitives graduées : auditives, tactiles, thermiques, électriques, ce qui est une méthode longue et difficile puisque chacune de ces excitations agit pour arrêter le sommeil. Quoiqu'il en soit, on a pu noter que chez les uns le sommeil est d'emblée profond et peu à peu cette profondeur diminue jusqu'au réveil. Chez d'autres, au

contraire, la profondeur s'accentue progressivement et est maxima très peu de temps avant le réveil. Quand le sommeil est interrompu, il reprend avec une courbe de même allure, pourrait-on dire, que la courbe habituelle de l'individu. Quand le sommeil est peu profond, l'homme peut se livrer à ces actes compliqués, à ces réflexes très bien coordonnés qui le font se lever, se promener, aller à cheval, en voiture: les exemples en sont nombreux.

Dans le sommeil normal, la vitesse avec laquelle l'homme passe à l'état de veille à l'état de sommeil, est variable selon l'âge, un coefficient personnel et les circonstances; ce dernier élément doit en être connu, seul il explique souvent la longueur variable de la période d'endormissement dont peuvent avoir à se plaindre certains petits insomniques. C'est qu'en effet durant la lente désagrégation de leur psychisme qui les conduit au néant bienfaisant « désagrégation qui se fait suivant les étapes suivantes: fatigue cérébrale, indifférence, désintérêt, relâchement de l'attention, défaut de coordination des impressions alors que les fonctions sont conservées ; puis effritement des complexes, perte de l'orientation, désagrégation de la personnalité, suppression de la mémoire » (1) peuvent apparaître avec plus ou moins d'intensité les images, surtout les hallucinations qui troublent tant et si douloureusement la paix de l'esprit, et le rêve enfin illogique et incohérent.

Enfin, il est un dernier élément important dans l'évolution du sommeil normal : c'est la phase de réveil, celle-ci doit se faire aisément ; chez les uns, le réveil apparaît avec une certaine brusquerie, chez d'autres avec une lenteur relative, mais dans l'un ou l'autre cas, au

(1) Le sommeil normal et pathologique, par J. Lhermithe et A. Tournay. *Revue neurologique* 1927, pages 767-768.

réveil doit se dégager une sensation de bien-être et de délassement.

Pourquoi survient le sommeil

De très nombreuses explications, la plupart plus ou moins hypothétiques, ont été proposées pour expliquer cette fonction.

Les uns y voyaient la conséquence d'une congestion cérébrale, les autres d'une anémie (Mosso), critiquées par Franck, puis Ch. Richet, ces théories vaso-motrices sont aujourd'hui délaissées.

La théorie histologique de Mathias Duval fut en vogue un instant; la rétraction des dentrites au moment du sommeil est une explication certes très séduisante, mais jamais on n'a pu découvrir une image démonstrative d'un tel mécanisme même après les nombreux efforts de Micheline Stéfanowska.

Meilleure est celle, encore défendue par certains, de l'exclusion des excitations, en réalité il s'agit plus d'un mécanisme nerveux du sommeil que de sa cause prochaine, tout comme dans les théories précédentes du reste ; en effet, rien ne nous indique pourquoi le cerveau se congestionne ou s'anémie, pourquoi les dentrites se rétractent, pourquoi les excitations s'excluent.

La même objection capitale doit être portée à la fameuse théorie de Bergson: « Dormir c'est se désintéresser ».

D'autres théories sont plus près de la réalité parce qu'elles cherchent vraiment à pénétrer la cause de l'apparition du sommeil, elles peuvent se diviser en deux groupes: les théories chimiques et la théorie de Pavloff sur l'inhibition.

On a proposé d'abord les théories chimiques par épui-

sement des matériaux nécessaires dont le type est la théorie de Sommer, reprise par Pflüger qui admet que pendant la veille les cellules cérébrales s'appauvrissent graduellement en O^2 jusqu'au moment où les oxydations étant insuffisantes pour maintenir l'état de conscience, le sommeil apparaît et permet alors à la réserve d'O^2 de se refaire; aucune preuve convaincante n'a été apportée à l'appui de cette théorie.

Puis des théories chimiques, par accumulation de déchets, théories très nombreuses dans laquelle on classe celle de Raphaël Dubois pour qui le sommeil est l'accumulation d'acide carbonique, par analogie avec ce qui se passe dans le sommeil hibernal de la marmotte, et enfin, la fameuse théorie de Legendre et Piéron: on dort parce qu'on est intoxiqué par des produits accumulés à cause de la fatigue et à l'état de veille. Le retentissement considérable qu'a eu cette théorie et le fond de vérité qui semble s'y trouver, demande d'en faire une courte démonstration: en privant expérimentalement des animaux de sommeil pendant longtemps, on permet au facteur toxique, cause du sommeil, de se dégager et de devenir aisément perceptible à l'expérimentateur par les désordres anatomiques qu'il crée ; celui-ci peut aussi le recueillir comme on recueille par concentration un corps qui se trouve à l'état de trace dans une solution. Les cellules nerveuses des lobes frontaux d'animaux privés de sommeil présentent des altérations cytologiques profondes, il en est de même, quand l'insomnie a été poussée très longtemps, pour les cellules nerveuses du lobe crucial et du lobe occipital. Le liquide céphalo-rachidien, le sérum sanguin, la substance cérébrale, broyée dans du sérum physiologique, des animaux que l'on empêche de dormir contiennent des substances toxiques qui, injectées à un chien neuf, d'abord le font dormir, ensuite déterminent

les mêmes altérations cytologiques nerveuses que celles obtenues par l'insomnie. C'est cette toxine, cette hypnotoxine, dont on a expérimentalement grossi la quantité en circulation dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien, qui est normalement la cause du sommeil ; mais elle n'aurait, pour Piéron lui-même, habituellement aucune action toxique sur la cellule même, parce qu'elles déterminerait aux très faibles doses où elle apparaîtrait normalement, un réflexe inhibiteur, qui suspendrait l'activité psychique de l'état de veille.

Clarapède, fait du sommeil un acte anticipateur de défense, un véritable instinct ; il prétend que le sommeil survient pour qu'on ne soit pas intoxiqué, c'est une théorie très vraisemblable mais il faut la démontrer.

Le sommeil, résultat d'un acte inhibiteur, comme l'avait déjà supposé Brown-Séquard, est une théorie que les travaux du célèbre physiologiste russe Pavloff ont permis d'aborder expérimentalement : au cours de ses recherches sur les réflexes inhibiteurs conditionnels et sur les réflexes de désinhibition qui se sont montrés un moyen objectif précieux d'étudier les phénomènes psychiques, Pavloff a souvent été gêné par le sommeil survenant subitement sur ses animaux en expérience et il a été obligé d'aborder le problème du sommeil. Sur ce sujet, et par de nombreux exemples, très analysés jusque dans les moindres détails, en fouillant, étape par étape, il en est arrivé à penser que le sommeil était une inhibition très étendue et qu'à l'inverse le réflexe inhibiteur pouvait être considéré comme un sommeil partiel (1). Cette théorie très neuve, la dernière en date, n'est pas à l'abri de remaniements ; à bien y réfléchir, ce serait plutôt un pas en avant considérable fait dans le mécanisme intime

(1) L.-P. Pavloff. — Leçons sur l'activité du cortex cérébral. Traductrice : Mme Dr I. Trifonoff. Editeur Amédée Legrand, 1929.

de la production du sommeil, mais la raison de la mise en œuvre de ce mécanisme n'en est pas moins encore très mystérieuse, si l'on ne vient compter un facteur chimique. A moins que, ce qui ne fait en réalité que reculer la solution, il faille voir dans le sommeil une fonction discontinue et périodique, dont la rythmicité pourrait n'être que le résultat de phénomènes d'additions latentes par exemple, rythmicité dont les exemples sont nombreux en physiologie.

Même si le problème de la cause du sommeil était résolu, il faudrait savoir s'il existe ou non un centre du sommeil à localisation bien définie, qui commanderait à cette fonction.

Les recherches de Pavloff sur l'inhibition des réflexes conditionnels, les observations de Legendre et Piéron sur les cellules du cortex cérébral font preuve, de prime abord, que le sommeil est une fonction télencéphalique. La disparition de la conscience, fonction indubitablement télencéphalique, semblerait en être une preuve suffisante puisque formelle, évidente. Or, si le sommeil est le résultat d'une inhibition du fonctionnement cortical, il faut admettre aussi que d'autres localisations du système nerveux cérébral peuvent être le point de départ du sommeil. En effet, les chiens sans cerveau dorment, Goltz l'avait expressément signalé et il en est de même pour les singes sans télencéphale. Les déments, même ceux dont le déficit intellectuel est très profond, dorment. De même dorment aussi les individus dont les organes des sens sont atrophiés et, par conséquent, n'ont que des moyens très imparfaits de percevoir les modifications du milieu extérieur.

La méthode anatomoclinique a permis de situer dans le mésocéphale un centre du sommeil; l'encéphalite épidémique, les narcolepsies traumatiques, montrèrent des lésions localisées à la base du cerveau, dans les espaces

opto-pédonculaires dans la calotte mésocéphalique et à la base du diencéphale ; certaines hypersomnies avec ophtalmoplégie relevaient de foyers très circonscrits qui font localiser ce centre mésocéphalique du sommeil dans les pédoncules cérébraux entre la substance grise et l'aqueduc de Sylvius.

Des recherches de V. Demole d'une part, de Spigel et Inaba de l'Institut neurologique, du Docteur Méhes et du Professeur Pick de l'Institut pharmacologique de Vienne d'autre part, sont venues apporter une confirmation expérimentale de l'existence de ce centre mésocéphalique du sommeil.

Le docteur Méhes, avec une aiguille spéciale, a électrocautérisé la substance grise sylvienne, l'infundibulum et la substance grise des parois médianes des couches optiques dans le ventricule moyen et a obtenu un sommeil de plusieurs jours. Spigel et Inaba, au contraire, obtiennent chez un chien un sommeil prolongé et apparemment normal par une lésion de grandeur moyenne et bilatérale des parties latérales du thalamus.

Le professeur Pick après avoir enlevé le télencéphale à des animaux, a constaté d'abord que ces animaux présentent encore la périodicité de la veille et du sommeil comme avant ; ensuite qu'un groupe de médicaments hypnotiques : bromure, alcool, hydrate d'amylène, etc., perd son activité chez ces animaux sans télencéphale ; enfin, qu'un autre groupe d'hypnotiques : hydrate de chloral, uréthane, véronal, etc., agit très bien sur ces animaux et provoque même le sommeil à des doses bien plus faibles que pour un animal normal : ce qui prouverait que ce dernier groupe agirait, non seulement sur le télencéphale, mais aussi sur le tronc cérébral.

V. Demole injecte quelques milligrammes de chlorure de calcium dans la région infundibulaire et obtient un

sommeil parfois très accentué, sa conclusion est que « le centre infundibulaire qui répond à l'injection du chlorure de calcium par le sommeil, forme la composante végétative du mécanisme nerveux central du sommeil » (1). Pour obtenir le sommeil il lui fallait pousser son injection dans une région très délimitée qui comprenait essentiellement l'infundibulum et qui « s'étend depuis la lame terminale et le recessus préchiasmatique en avant, jusqu'aux corps mamillaires en arrière : latéralement ces limites qui dessinent la silhouette d'un cœur de carte ne débordent pas les noyaux latéraux du tuber. En haut, il est plus difficile d'assigner une frontière précise à la région hypnogène. Le tout ne déborde pas la région sous-thalamique » (2).

V. Demole injecte également un ou deux centigrammes de véronal soit dans l'écorce cérébrale, soit dans les centres infundibulaires, dans les deux cas il obtient le sommeil: le véronal agit donc sur des points cérébraux et basilaires, ce qui met en évidence l'existence d'une composante corticale du sommeil.

Il ressort donc de toutes ces expériences qu'il existe un centre cérébral agissant sur le sommeil, qu'il est seul agissant puisque les applications intracrâniennes locales de somnifère provoquent le sommeil, indépendamment des modifications sanguines; des analyses ayant montré en effet que pendant un sommeil par le calcium, le taux de calcium sanguin ne varie guère.

En conclusion de cette courte étude physiologique du sommeil, on peut dire que son mécanisme est double : *d'une part cortical et, d'autre part, mésocéphalique, ce dernier paraissant être le plus important.*

(1) V. Demole. — Pharmacodynamie et centre du sommeil; mise en évidence des composantes anatomiques neurovégétatives basilaire et volitionnelle corticale. *Revue neurologique* 1927, page 851.

(2) J. Lhermitte et Tournay. — Rapport sur le sommeil normal et pathologique. *Revue neurologique* 1927, page 819.

Chapitre II

La Médication hypnotique

—«o»—

HISTORIQUE

La médication hypnotique est actuellement une des plus fournies, et s'est particulièrement enrichie depuis ces dix dernières années.

Jusqu'en 1869, l'emploi des préparations *opiacées* et de *solanées* à scopolamine (jusquiame et stramoine) est seule utilisée.

A partir de cette date, Liebreich fait connaître les propriétés hypnotiques du *chloral* découvert en 1832 par Liebig. Cette notion nouvelle d'hypnotique synthétique eut à ce moment un grand retentissement et fut certainement le point de départ de la création des hypnotiques chimiques dont la liste s'allonge continuellement.

En 1880, Schmiedeberg découvrit les *uréthanes* où apparaît la fonction uréide et en 1887 Méring propose l'*hydrate d'amylène* qui est un *alcool tertiaire*.

(1) Pour cette étude nous nous sommes largement inspirés de deux monographies parues sur les hypnotiques: H. Busquet : Les hypnotiques modernes (*La Médecine*, août 1924); et Professeur Tiffeneau : Les nouveaux hypnotiques (Leçons du Dimanche de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, 2e série 1930).

En 1888, Baumann et Kart montrent, avec le *sulfonal,* que des substances autres que des dérivés halogénés ou azotés des alcools peuvent être hypnotiques. C'est avec l'étude des sulfones qu'on chercha à attribuer à des fonctions chimiques déterminées, la fonction hypnotique.

Peu de temps après, en 1893, Hanriot et Richet préparent et étudient le *chloralose* qui est toujours en usage, principalement en physiologie animale.

En 1903, Fischer et Von Méring introduisent en thérapeutique la série des *barbituriques* dont le véronal reste le type. Ils sont imprégnés de l'importance de la constitution chimique dans l'activité de l'hypnotique. La découverte du *véronal* ou *malonal* est le résultat d'une déduction scientifique, influencée par l'importance de la structure spéciale des sulfones hypnotiques à savoir la présence d'un carbone central autour duquel se trouvent quatre substitutions et aussi par l'influence de la théorie de l'éthyle.

En même temps qu'on voit apparaître parmi les dérivés barbituriques vers 1912 le dial et le luminal ; on cherche à simplifier ces dérivés par diverses substitutions influencées par les théories qui veulent établir des corrélations entre la constitution chimique et le pouvoir hypnotique.

C'est ainsi qu'on fait intervenir des substitutions d'halogène (chlore ou brome) à des radicaux linéaires ou ramifiés où à des radicaux non saturés (éthyléniques) et inversement. Rien que pour le véronal on obtient une série de corps nouveaux dont nous verrons la liste plus loin, en modifiant d'une part la fonction diuréide par une fonction monouréide ou une fonction amide et en remplaçant d'autre part l'un des substituants par un halogène. Toutes ces modifications conduisent d'ailleurs à des produits dont le pouvoir hypnotique est inférieur à celui du véronal.

Malgré tout, dans la série des barbituriques on en reste jusqu'en 1920 au véronal, dial, proponal et luminal. A partir de cette époque, Carnot et Tiffeneau font valoir une augmentation du pouvoir hypnotique avec une augmentation du nombre des atones de carbone des radicaux substituants.

C'est alors qu'on voit apparaître un grand nombre de dérivés nouveaux qui veulent utiliser cette augmentation du nombre des carbones et une dizaine au moins sont proposés en thérapeutique et seront mentionnés dans la liste qui suit.

Dans les séries chimiques étrangères à celles des barbituriques (aldéhydes, alcools, amides, uréthanes, etc...), on voit également, en faveur de ces théories sur les renforçateurs du pouvoir hypnogène, apparaître une série de produits nouveaux, mais qui restent d'un usage moins courant que les barbituriques.

CLASSIFICATION

Celle-ci se montre, étant donné la variété et le nombre des substances chimiques utilisées à titre hypnotique comme assez délicate. Il importe de noter que beaucoup d'entre elles ont des dénominations multiples, suivant les firmes qui les préparent ou suivant l'association à laquelle elles participent, soit qu'il s'agisse de substances qui les solubilisent (véronal sodique = médinal) ou d'un mélange d'hypnotiques (somnifène).

Il s'agissait tout d'abord de fixer les limites du cadre des hypnotiques. On ne peut en effet nier les actions somnifères du chloroforme, de l'éther, et cependant leur difficulté d'emploi ne permet pas de les classer dans ce qu'on a coutume d'appeler les hypnotiques. Ceux-ci doivent en effet, en plus de leur qualité primordiale de

provoquer le sommeil, être d'une utilisation thérapeutique commode.

Pour les classer, on a voulu se baser également sur leur action *physiologique*. Mais cette étude, en plus de son imprécision, ne donne pas de résultats bien définis. Combien de ces produits présentent des propriétés différentes, soit qu'on les emploie à petites doses, soit à doses thérapeutiques courantes. Tel est le cas du gardénal, devenu d'un emploi très courant, parce qu'excellent sédatif à petites doses autant que bon hypnotique aux doses plus élevées.

Et puis, peut-on dire qu'on connaisse parfaitement l'action physiologique de tous les hypnotiques? Les travaux récents de Von Economo, de Pick et de ses élèves, viennent de les classer en deux séries différentes, ceux agissant sur les centres corticaux et ceux agissant sur les centres mésodiencéphaliques (barbituriques). D'où l'intérêt d'une association de substances de ces deux séries et autant de divisions nouvelles.

On peut cependant dire que dans l'ensemble, les hypnotiques appartenant à une même classe chimique ont une action sensiblement égale. Aussi nous bornerons-nous à établir une classification basée sur la nature chimique devant toutes les difficultés que comporterait actuellement celle qui serait basée sur une action physiologique.

Nous distinguerons les groupes suivants :

I. — *Alcools,*
II. — *Aldéhydes,*
III. — *Cétones,*
IV. — *Amides,*
V. — *Uréthanes,*
VI. — *Alcaloïdes,*
VII. — *Bromures,*
VIII. — *Urées.*

Nous ne ferons que mentionner ceux appartenant aux sept premiers groupes et nous nous arrêterons plus spécialement sur les uréides et parmi ceux-ci sur les dérivés de l'acide barbiturique qui sont les plus courants et les plus répandus.

I. — Alcools :

Dans cette série, il est reconnu que pour le même nombre d'atomes de carbone du noyau hydrocarboné, les alcools tertiaires sont plus hypnotiques que les secondaires, et ceux-ci plus que les primaires.

Parmi les alcools tertiaires, on constate également que l'action hypnotique semble dépendre du nombre de groupes « *éthyle* ».

Seul *l'hydrate d'amylène* fut introduit en thérapeutique en 1887.

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \!\!> C <\!\! \begin{matrix} OH \\ C^2H^5 \end{matrix}$$

Le *Dormiol* est une combinaison d'hydrate d'amylène et de chloral. *Alcools trihalogénés.* L'introduction d'atomes de chlore et de brome dans les molécules d'alcools accroît le pouvoir hypnotique comme cela a été constaté également pour les autres séries chimiques. Jusqu'à ces derniers temps, ce groupe ne comprenait que des dérivés trichlorés et parmi ceux-ci les plus connus sont :

Isopral, alcool trichloro-propylique :

$$CCl^3 — CHOH — CH^3,$$

et le *Chloralose* obtenu par la combinaison du chloral et du glucose :

$$Cl^3 — CHOH — C^6H^9O^5.$$

Le remplacement du chlore par le brome a conduit à un alcool tribromo-éthylique : *l'Avertine,* qui vient sur-

tout d'être préconisée par l'anesthésie chirurgicale par voie rectale sous forme de solution.

II. — Aldéhydes.

On trouve des dérivés des aldéhydes éthylique et butylique.

Le *Chloral* est un aldéhyde éthylique trichloré :

$$CCl^3 — CHO.$$

Le *Paraldélyde* $(CH^3 — CHO)^3$.

L'*Hypnal* est un mélange de chloral et d'antipyrine.

Le *Bromal* : $CBr^3 — CHO$.

Le *Butylchloral* : $CCL^3 — CH^2 — CH^2 — CHO$.

Dans ce groupe, seul le chloral présente un véritable intérêt pratique.

III. — Cétones ou Sulfonalides.

Dans ce groupe figurent des dérivés obtenus par la combinaison de l'acétone avec l'éthylmercaptan, dont le produit d'oxydation est le *sulfonal*.

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO^2 — C^2H^5 \\ SO^2 — C^2H^5 \end{matrix}$$

En augmentant le nombre des groupes éthyliques, on obtient le *Trional*

$$\begin{matrix} CH^3 \\ C^2H^5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO^2 — C^2H^5 \\ SO^2 — C^2H^5 \end{matrix}$$

et le *Tetronal*

$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO^2 — C^2H^5 \\ SO^2 — C^2H^5 \end{matrix}$$

(Trional) 3 groupes éthyle

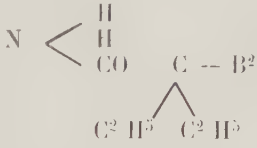
(Tétronal) 4 groupes éthyle

On avait cru reconnaître une augmentation de l'action hypnotique avec le nombre des *groupes éthyle,* mais le degré de toxicité augmentait également, du moins dans ce groupe des sulfones, si bien que leur usage, à part celui du sulfonal, est assez restreint. Ce dernier se prescrit à la dose de 1 à 4 grammes par jour, en cachet.

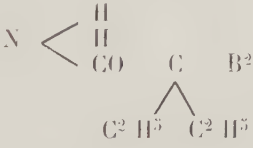
IV. — Amides :

Ces corps résultent de la substitution d'un ou plusieurs atomes d'H de l'ammoniaque (NH^3) par un reste d'acide. Celles utilisées comme hypnotique sont des *amides primaires.*

Le *Neuronal* (1904) est le diéthyl bromoacétamide.

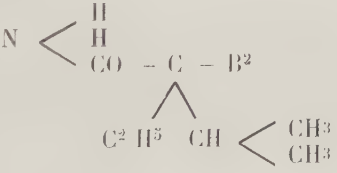


Le *Déclonal* (1923) est le diéthyl chloroacétamide.

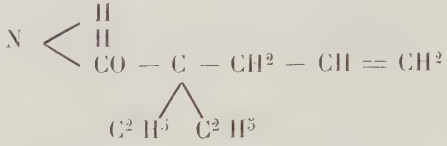


Il faut atteindre les doses de 50 cgrs à 1 gr. pour avoir un effet hypnotique.

Néodorme (1929) est l'isopropyléthybromoacétamide et résulte en somme du remplacement de l'éthyl du neuronal par un isopropyl.



Novonal (1928) est diéthylallylacétamide. Il résulte du remplacement de l'atome de brome, du neuronal par un radical allyl.



Tous ces corps sont surtout considérés comme des sédatifs et des hypnotiques légers.

Comme on peut s'en rendre compte à la lecture de la formule de ces quatre corps, les auteurs ont surtout cherché à améliorer l'effet par les substitutions qui sont actuellement classiques d'un atome de brome ou de chlore par un radical non saturé ou d'un éthyl par un radical ramifié et aussi par le souci de maintenir la présence des groupes éthyles.

V. — Uréthanes.

Ce sont des éthers de l'acide carbonique.

Dans cette série, nous voyons apparaître la fonction uréide qui entre dans la composition des hypnotiques les plus connus et les plus puissants.

L'*Uréthane* est l'éther éthylique de cet acide.

L'*Hédonal* (1899) est un éther amylique de cet acide.

Toujours pour augmenter le pouvoir hypnotique, on a utilisé depuis quelque temps des uréthanes d'alcool halogéné.

Le *Voluntal* (1925) est l'uréthane de l'alcool trichloroéthylique.

$$CO < \begin{matrix} O - CH^2 - CCl^3 \\ NH^2 \end{matrix}$$

Il faut en administrer 0,75-1,50 pour obtenir chez l'adulte un sommeil normal. Mais il est surtout intéressant parce qu'il forme la base du *Compral* qui est une association du voluntal et de pyramidon et qui est d'usage courant en Allemagne.

VI. — Alcaloïdes :

Les notions relatives à ces hypnotiques sont classiques et à leur qualité de somnifères s'ajoute des qualités sédatives très marquées; aussi sont-ils employés la plupart du temps avec grand succès, mais ils ont le grand désavantage de créer un état de besoin qui devient plus grave qu'avec les autres hypnotiques.

Il suffira de citer la *morphine,* la *dionine, l'héroïne* et les préparations d'opium, puis les nouveaux venus: le *Pantopon* et le *Paveron,* qui sont des préparations contenant les alcaloïdes totaux de l'opium dont on aurait éliminé les principes inutiles.

VII. — Bromures :

L'action des bromures, surtout corticale, se traduit par une diminution de l'excitabilité directe et réflexe. En thérapeutique, on emploie les bromures des divers métaux alcalins ou alcalino-terreux (K — Na — NH^3, etc.). Cependant le plus employé est le bromure de potassium.

VIII. — Uréides :

Comme le nom l'indique, cette classe de composés dérive de l'urée,

$$CO \begin{cases} NH^2 \\ NH^2 \end{cases}$$

et peut être divisée en deux catégories, suivant qu'on s'adresse à des formules où le squelette carbonique est à chaîne ouverte ou à chaîne fermée. Nous dirons tout de suite que le pouvoir hypnotique des uréides à chaîne fermée (barbiturique) est supérieur à celui des uréides à chaîne ouverte.

1°) *Uréides à chaîne ouverte.* — L'urée donne avec le chlorure d'acéthyle, de l'*acétyluré.*

$$CO \begin{cases} NH - CO - CH^3 \\ NH^2 \end{cases}$$

Le *Nyctal* (1910) France ou *Adaline* (Allemagne) est un bromodiéthylacétate d'urée, ou bromodiéthylacétylurée.

$$CO \begin{cases} NH - CO - C \begin{cases} B^2 \\ C^2 H^5 \\ C^2 H^5 \end{cases} \\ NH^2 \end{cases}$$

Le *Sédormide* (1928) est le diéthylallylacétylurée ou une fonction allyl remplace le brome du Nyctal. Il est employé comme hypnotique léger.

$$CO \begin{cases} NH - CO - C \begin{cases} C^2 H^5 \\ C^2 H^5 \\ CH^2 - CH = CH^2 \end{cases} \\ NH^2 \end{cases}$$

En acétylant le Nyctal pour renforcer ces propriétés hypnotiques, on obtient

$$CO \begin{cases} NH - CO - C \begin{cases} B^2 \\ C^2 H^5 \\ C^2 H^5 \end{cases} \\ NH - CO - CH^3 \end{cases}$$

L'*Abasine* (1922) serait deux fois plus actif que le Nyctal, mais il en faut encore 40 à 80 cgrs pour la dose hypnotique.

Le *Bromural* (1909) est le bromoisovalérylurée.

$$CO \begin{cases} NH - CO - CH - CH \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases} \\ NH^2 \qquad B^2 \end{cases}$$

Comme le Nyctal, il se prescrit à la dose de 50 cgrs à 1 gramme.

2°) *Uréides à chaîne fermée.* — C'est à cette série qu'appartiennent les *barbituriques* qui sont actuellement les hypnotiques les plus connus et les plus puissants.

L'acide malonique $CO^2H - CH^2 - CO^2H$ donne avec l'urée, à la température de 100° en présence d'oxychlorure de phosphore, la *malonylurée* ou *acide barbiturique.*

$$\begin{matrix} COOH \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \quad \begin{matrix} H^2N \\ \\ \\ H^2N \end{matrix} \Big> C = O \text{ ou } \begin{matrix} CO - NH \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CO - NH \end{matrix} \Big> C = O + \begin{matrix} H^2O \\ \\ H^2O \end{matrix}$$

Les deux atomes d'hydrogène du groupe CH^2 peuvent être remplacés par divers radicaux appartenant soit à la série grasse, soit à la série aromatique, d'où la grande variété de dérivés barbituriques. Suivant qu'on utilisera les radicaux *saturés,* linéaires ou ramifiés, les radicaux *non saturés,* halogénés ou non, on obtiendra deux séries de composés et, avec Tiffeneau, nous classerons les barbituriques en deux classes : l'une saturée (type véronal), l'autre non saturée (type dial). Il y a lieu simplement de réserver une place à part au Luminal ou Gardénal qui est un dérivé dans lequel l'un des substituants est un radical *cyclique.*

Il est bon, d'autre part, de noter que les hypnotiques les plus puissants parmi les barbituriques sont ceux pro-

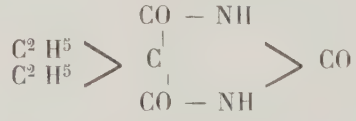
venant du remplacement des deux atones d'hydrogène du groupe malonyle par deux radicaux, la substitution d'un seul hydrogène, même par un radical à poids moniculaire élevé, est insuffisante pour créer le pouvoir hypnotique.

Nous retrouvons d'ailleurs parmi ces radicaux de substitution ceux ayant déjà été signalés dans les séries précédentes et la complexité apparente des formules résulte du souci des auteurs d'augmenter le nombre des atones de carbone dans ces radicaux pour satisfaire aux principes émis par Carnot et Tiffeneau qui constatèrent que le pouvoir hypnotique des dialcoylbarbituriques augmente lorsque le nombre des atones de carbone atteint le chiffre de 6 ou 7.

1. — *Dérivés de l'acide barbiturique bisubstitués saturés.*

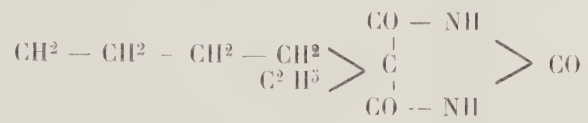
Les séries que l'on peut obtenir dans ce domaine sont nombreuses. L'une des plus simples: celle des *éthylalcoylbarbituriques à alcoyle linéaire,* dont le véronal est le premier terme, a été établie par Carnot et Tiffeneau et complétée par Dox; la plupart de ces composés ont été d'ailleurs préparés pour vérifier les rapports entre la constitution chimique et le pouvoir hypnotique et n'ont pas été utilisés en thérapeutique.

Le *Véronal* qui est la diéthylmalonylurée,



reste avec sa qualité d'aîné celui qui est encore le plus employé. Nous lui consacrerons d'ailleurs plus loin, une étude détaillée.

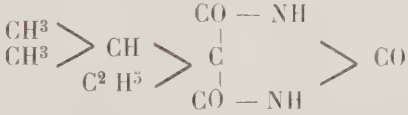
Le *Soneryl*, qui est la butyléthylmalonylurée,



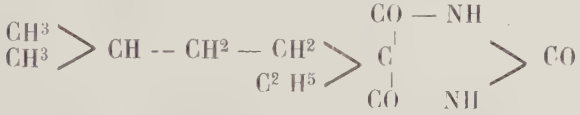
a été introduit en 1921 par Tiffeneau à la suite des essais signalés ci-dessus, et il a été préconisé dans les insomnies douloureuses où il semble exercer une action sédative particulière.

Parmi les *éthylalcoylbarbituriques à alcoyle ramifié*, il faut citer deux substances introduites en thérapeutique et surtout employées en Amérique :

L'*Ipral*, isopropyléthylmalonylurée :



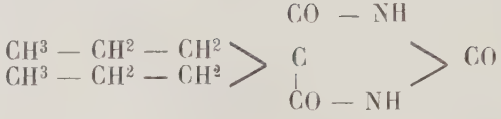
et *Amytal* (1923), isoamyléthylmalonylurée :



Broun (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, c. 703) a étudié chez les Epinoches le pouvoir narcotique de toute une série de barbituriques, comparé à leur solubilité dans l'eau et à leur tension superficielle. Il a constaté en particulier que le pouvoir hypnotique pour ces deux derniers composés croît plus rapidement que ne diminue la solubilité dans l'eau et que ces dérivés sont, de plus, environ deux fois moins actifs que les dérivés linéaires correspondants.

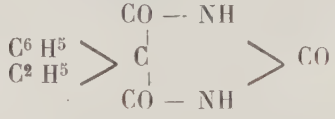
Une mention spéciale peut être réservée dans cette série au *Proponal* qui est la dipropylmalonylurée et introduit par les auteurs du véronal (Fischer et Von Méring) en 1905, a été surtout utilisé en Allemagne.

Sa formule est :



Avant de passer à la seconde série de dérivés, nous n'oublierons pas de citer le *Luminal* ou *Gardenal* qui, dans cette classification, peut être intercalé entre les dérivés barbituriques bisubstitués saturés et les non saturés. Ce produit est en effet un éthylbarbiturique dont l'alcoyle serait remplacé par un groupe phényl qui, comme on le sait, est un radical cyclique et non saturé.

Sa formule est la suivante :

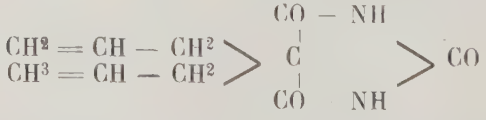


et on peut dire qu'après le Véronal il occupe la seconde place dans la thérapeutique des hypnotiques.

Mais son seuil d'activité hypnotique est très voisin de son seuil de toxicité, c'est pourquoi il a surtout été employé à doses moindres comme sédatif et, dès 1913, P. Combemale et Pécheux signalaient la grande valeur de ce barbiturique dans le traitement de l'épilepsie.

2. — *Dérivés de l'acide barbiturique bisusbitités non saturés.*

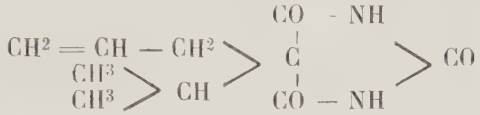
La découverte du *Dial* en 1912, Diallylmalonylurée :



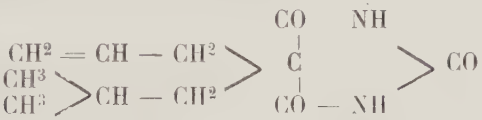
a permis de conclure au rôle renforçateur de la liaison éthylénique. Depuis, d'autres dérivés ont été étudiés où l'on a laissé substituer un seul radical allyl, l'autre

groupe étant un radical linéaire ou ramifié. C'est ainsi qu'on a introduit :

Le *Numal* (1925), isopropylallylmalonylurée :

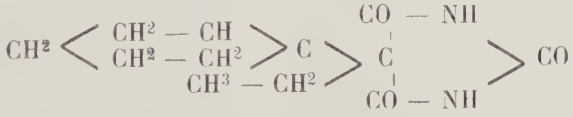


Le *Sandoptal* (1927), isobutylallylmalonylurée :



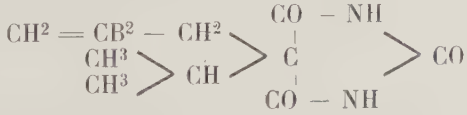
Cette liaison éthylénique a même été introduite à l'aide d'un radical cyclique pour donner :

Le *Phanodorme* (1925), cyclohéxényléthylmalonylurée :

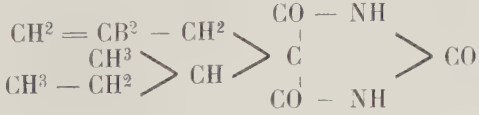


On a même essayé de substituer le groupe allyl par un groupe analogue halogéné, tel :

Le *Noctal* bromopropénylisopropylmalonylurée (1926),



et le *Pernoctone* bromopropénylbutylmalonylurée (1926).



La *Dormalgine* est un mélange de Pernoctone et de Pyramidon.

Dans cette série, les plus employés sont le Dial et le Numal. Ce dernier associé au Véronal dans une solution de diéthylamine, forme la base du Somnifène, qui était primitivement un mélange de Dial et de Véronal dissous dans le même véhicule.

Comme on peut s'en rendre compte à la lecture de cette nomenclature, la liste des hypnotiques s'accroît continuellement et cela particulièrement dans la série des barbituriques.

Avec chaque nouveau produit, l'on annonce que les résultats de Laboratoires lui sont favorables. Mais, la plupart du temps, les animaux qui ont servis pour ces essais physiologiques sont malheureusement très éloignés de la constitution humaine, la majeure partie des essais étant faite sur les poissons ou les batraciens.

Ce qu'il importe avant tout c'est de déterminer la marge d'action thérapeutique autrement dit voir si le seuil d'activité est bien éloigné du seuil de toxicité, car il apparaît assez nettement que la toxicité croît en même temps que l'activité. En effet, il n'est pas impossible que la principale action toxique de ces corps soit justement due à l'action sur les centres cérébraux qui est par définition ce qui caractérise l'action hypnotique. Il semble donc peu utile d'augmenter le pouvoir hypnotique si la toxicité en devient plus grande.

Pour toutes ces raisons, il paraît raisonnable parmi la grande quantité de produits hypnotiques offert au Corps médical, de se contenter du plus simple et de beaucoup le plus connu de tous ces corps : le Véronal.

Depuis 1906, en effet, ce produit est devenu courant en thérapeutique et depuis il n'a cessé d'être journelle-

ment employé. Son expérience est donc déjà de longue durée et il a été introduit au Codex avec le supplément de 1920.

C'est pourquoi notre attention a été retenue par un produit comprenant dans sa composition la diéthylmalonylurée et nous avons été attiré tout spécialement par l'un d'entre eux où la dose de ce dérivé barbiturique se montrait tout particulièrement faible, tout en restant, comme le prétendait le produit, suffisamment efficace.

Dans le « *Somnothyril* » en effet, le Véronal figure à la dose de 20 cgrs par pilule, alors que la dose moyenne normale d'emploi est de 50 cgrs et que bien souvent il faut atteindre des doses quotidiennes de 4 à 5 grs chez certains malades.

Ce produit nous paraissait en outre avoir l'avantage d'être un complexe de médicaments qui devait agir favorablement sur la production du sommeil.

Chapitre III

Les Constituants du Somnothyril

—«o»—

Leurs propriétés pharmacologiques

Le *Somnothyril* est un complexe formé par pilule de :

Diéthylmalonylurée	0 gr. 20
Analgésine	0 gr. 05
Thyroïdine.	0 gr. 001
Salicylate de physostygmine	0 gr. 0002

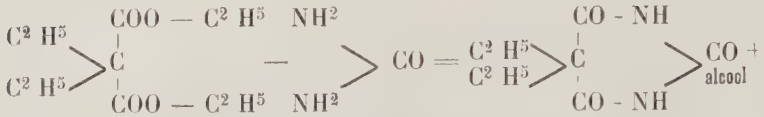
Cette association de substances est nécessaire et c'est l'adjonction d'analgésine et de salicylate de physostygmine qui permet, comme nous en donnerons la démonstration dans le chapitre suivant, d'obtenir avec des doses si minimes d'hypnotiques des résultats si probants.

Il est nécessaire d'étudier succinctement chacun de ces médicaments dans leurs propriétés générales, chimiques et pharmacologiques.

La *Diéthylmalonylurée* ou *Véronal* encore appelée *Malonal*, a été découverte par Fischer et fut introduite en thérapeutique par Von Mering en 1903.

On l'obtient en chauffant l'éther diéthylmalonique avec l'urée en présence d'oxychlorure de phosphore. Le résidu, débarrassé par lavage des acides chlorhydrique et phos-

phorique est repris par l'eau bouillante et le véronal cristallise par refroidissement.

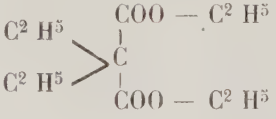


Pour obtenir l'éther diéthylmalonique, on part de l'acide monochloracétique ($CH^2Cl - CO^2H$) qui, traité par le cyanure de potassium, donne l'acide cyanacétique ($N - C - CH^2 - CO^2H$).

Ce dernier est transformé par action de l'acide chlorhydrique et de l'alcool en malonate d'éthyle

$$\begin{array}{l} COO - C^2H^5 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COO - C^2H^5 \end{array}$$

qu'on transforme en dérivé sodé par substitution des deux hydrogènes du groupe CH^2 par deux atones de sodium qui sont eux-mêmes remplacés ensuite par éthylation par le bromure d'éthyle en diéthylmalonate d'éthyle.



La diéthylmalonylurée forme des paillettes blanches, amères, solubles dans 12 parties d'eau bouillante et 145 parties d'eau ordinaire. Fond à 191° et sa solution aqueuse est faiblement acide au tournesol.

Elle se dissout dans la soude en donnant une combinaison saline qui peut être isolée à l'état cristallisé. C'est le *véronal sodique* ou *médinal* qui a été utilisé en théra-

peutique, mais ce sel s'altère assez rapidement en solution et on obtient un composé dépourvu de propriétés hypnotiques.

On a encore proposé une combinaison de diéthylmalonylurée avec la *diéthylamine*. Le sel obtenu est soluble dans l'eau froide et en augmentant ainsi la solubilité on renforce l'activité de ce dérivé, pour lequel la faible basicité de la diéthylamine ne laisse plus craindre d'altération.

Les réactions du Véronal avec les sels de mercure ont été utilisées pour sa caractérisation, sa recherche et aussi sa différenciation avec d'autres barbituriques. Avec le réactif de Millon, au nitrate acide de mercure, on obtient un précipité blanc, soluble dans un excès de réactif. Cette réaction serait sensible au 1/50.000.

Le *Véronal* produit un sommeil calme et habituellement sans réveil désagréable, mais au bout de quelque temps on constate de l'accoutumance comme avec tous les barbituriques et pour maintenir l'effet il faut augmenter la dose. Il est surtout employé dans *l'insomnie nerveuse* (surmenage, neurasthénie, démence, etc...), l'insomnie des tuberculeux, des diabétiques, etc....

L'absorption digestive est assez rapide, puisqu'on constate les effets au bout de 20 à 25 minutes après son ingestion.

Il s'élimine principalement par l'urine, sans modification, mais cette élimination est lente et peut durer de 7 à 9 jours.

Il faut environ 40 cgrs de véronal pour produire le sommeil et le Codex indique une dose maxima de 1 gr. par 24 heures. Mais dans la pratique on a constaté que cette dose pouvait être fortement augmentée. C'est ainsi que dans le délirium tremens, Moller l'a poussée jusqu'à

un gramme toutes les trois heures, et chez des psychopathes Bérent en a aussi donné 8 grammes par jour.

Par contre, comme avec tous les médicaments, il y a des susceptibilités marquées: Lebeaupin a observé sur lui-même des phénomènes fâcheux après avoir pris 50 cgrs trois jours de suite.

La toxicité du véronal est assez faible. La dose mortelle chez le chien est de 50 cgrs. par kilog. en injection intraveieuse. Il faut donc une dose élevée pour provoquer la mort. Suivant Hage, la dose toxique serait comprise en 10 à 20 grammes; Tardieu et Camps ont même rapporté une observation d'un malade qui avait avalé 24 grs de véronal et qui guérit. Il se produirait selon Pouchet une inhibition de l'absorption qui, dans l'injection de hautes doses, empêcherait le produit de passer dans le sang.

Cependant, d'une façon générale, l'ingestion prolongée du véronal ou d'autres barbituriques peut donner lieu à des accidents divers, plus connus sous le nom de *barbiturisme*.

Ces accidents ont causé une certaine méfiance aux médecins et par suite un certain discrédit pour cette série d'hypnotiques. En réalité, étant donné le nombre formidable de malades qui utilisent cette médication, on peut souligner la rareté relative des accidents observés. Ceux-ci s'observent d'ailleurs surtout chez des désespérés qui, en une fois, absorbent une forte dose. Le barbiturisme aigu se présente alors sous deux aspects cliniques allant de la phase ébrieuse à la phase comateuse.

Dans les *intoxications thérapeutiques*, la notion de terrain antérieur paraît jouer un rôle primordial et cela particulièrement chez les sujets atteints d'une altération hépatique organique ou fonctionnelle. On a en effet

surtout signalé dans ces cas d'intoxication des manifestations *toxidermiques* où le rôle du foie semble prépondérant.

Trémolières et Tardieu (*Bulletin Médical*, n° 40, Octobre 1927) pensent que dans ces éruptions scarlatiniformes, il y a un déséquilibre en excès du tonus du sympathique comme celui des exanthèmes toxi-alimentaires et ces manifestations seraient consécutives à une insuffisance fonctionnelle du foie, ainsi que l'ont montré dans leurs observations d'une part l'épreuve de Goetsch à l'adrénaline et d'autre part l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

Par contre, Milian et Garnier soutiennent que dans ces éruptions on est en présence de phénomènes *biotropiques* et non toxiques. Il s'agirait d'un réveil de microbisme sous l'influence d'agents divers introduits dans l'organisme, au même titre que ceux qui surgissent parfois après l'emploi des arsenicaux. Pour Chavany et Vannier (*Progrès Médical*, n° 41, 12 octobre 1929) le mécanisme de ces accidents est analogue à celui de la maladie du sérum et offrirait ainsi des analogies avec certaines manifestations anaphylactiques.

Quoiqu'il en soit, on peut dire que dans les intoxications aiguës il s'agit de personnes qui ont voulu se suicider et ce genre de suicide est peut-être recherché parce qu'il n'expose à aucune souffrance. En tous cas, que ce soit avec les barbituriques, ou avec d'autres produits chimiques, il y aura toujours des déséquilibrés pour les utiliser dans le but de suicide.

Par contre, dans les accidents thérapeutiques, si la dose ingérée n'est pas absolument en rapport avec la gravité des symptômes d'intoxication, il n'en est pas moins vrai que la plupart ont des caractères assez bénins dont l'évolution vers la guérison est la règle et qu'on

pourra en grosse partie les écarter si auparavant on évite de s'adresser à des malades présentant une insuffisance hépato-rénale et si surtout on *utilise des doses réduites,* suffisamment efficaces pour éviter l'accoutumance. Car il ne faut pas oublier que la thérapeutique barbiturique a à son actif de merveilleux résultats tant comme hypnotique que comme calmant du système nerveux et que le médecin trouvera en elle un appui fidèle s'il reste circonspect dans le choix des cas à traiter et surtout *prudent dans sa posologie.*

Tous les travaux récents concordent pour donner au véronal et aux barbituriques en général un centre d'action électif situé dans le cerveau moyen et plus spécialement dans la région thalamique.

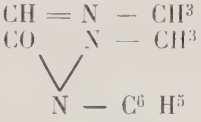
Von Economo a séparé en effet l'action pharmacodynamique des différents hypnotiques. Il distingue ceux qui, comme les bromures, l'alcool, etc..., sont à point d'attaque cortical, et les uréides: *véronal, luminal,* etc...., qui agissent sur les *centres mésodiencéphaliques.* Plus récemment, Pick et ses élèves, dans une série de recherches sur des animaux privés d'hémisphères cérébraux, ont montré que les barbituriques exercent une action hypnotique plus marquée chez les animaux dont le télencéphale a été supprimé. Cette série d'hypnotiques agit donc surtout sur les centres du cerveau moyen. Ils ont également insisté sur le fait qu'en supprimant l'excitabilité corticale par l'administration de bromures, d'alcool, de paraldéhyde ou de chloral, cette action hypnotique est plus marquée que lorsque l'activité des hémysphères cérébraux est laissée intacte. Ceci permet de dire accessoirement que la production du sommeil comporte un double mécanisme: sédation des centres corticaux d'une part et sédation du centre régulateur qui serait situé dans la région hypo-

thalamique d'autre part, d'où intérêt de l'association des deux sortes de médicaments.

Dernièrement enfin, Tardieu et Lafarge (*Société de Thérapeutique,* 9 avril 1930) ont étudié expérimentalement sur les lapins la répartition des dérivés barbituriques dans les différents territoires encéphaliques. Ils ont constaté par l'emploi des réactifs microchimiques, à base de sel de mercure que les cristaux de barbituriques sont spécialement abondants dans la région thalamique et le bulbe où ils semblent se fixer avec une relative prédilection.

Le Véronal est donc un hypnotique agissant sur la région mésodiencéphalique.

L'*Analgésine* ou *Antipyrine* fut découverte en 1883 par Knorr et constitue la phényldiméthylpyrazolone, de formule



Elle s'obtient par intervention à froid de la phénylhydrazine $NH^2 — NHC^6H^5$ sur l'éther acétylacétique $CH^3 — CO — CH^2 — CO — OC^2H^5$.

Il se forme de la phénylhydrazine avec perte d'une molécule d'eau, puis par chauffe prolongée fermeture de la chaîne, avec perte d'alcool et formation de phénylméthylpyrazolone qu'il suffit de méthyler par le sulfate diméthylique en présence de soude pour obtenir l'Analgésine.

Elle se présente en petits prismes incolores, de saveur amère, soluble dans moins de leur poids d'eau, une partie et demie d'alcool, une partie de chloroforme, fond à 114°.

Ses réactions se rapprochent de celles des alcaloïdes. Elle précipite en blanc par le tanin et par l'iodomercurate de potassium en solution neutre. L'iodomercurate de potassium en solution alcaline donne avec elle un précipité jaunâtre et l'iodobismuthate de potassium donne un précipité orangé.

Les azotites en liqueur acide donne une coloration verte avec la solution d'antipyrine et le perchlorure de fer colore le soluté en rouge sang. Elle forme avec l'iode une combinaison d'iodoantipyrine qui sert de base au dosage proposé par le supplément du Codex 1926.

Beaucoup moins employée actuellement comme *antithermique* qu'au début de son apparition, en raison des inconvénients qu'elle présente dans ce cas : sudation profuse et hypothermie, elle est surtout d'un usage courant comme *analgésique* contre la migraine, les névralgies, etc. On l'a également employée comme *antispasmodique* dans la coqueluche, la chorée et le mal de mer.

Dans sa constitution chimique, le groupe phényl représenterait l'élément antithermique et l'action sédative dériverait des deux groupes méthyles.

Son action se localise plus particulièrement sur les centres supérieurs de la sensibilité. Il résulte des recherches de Gley et Caravias qu'à *faibles doses l'antipyrine diminue l'excitabilité réflexe*. A fortes doses par contre, d'après Lépine, elle augmente l'excitabilité cérébrale et elle diminuerait la quantité d'urine (Robin).

Sur la circulation elle provoque une élévation de la pression sanguine en même temps qu'une vasodilatation périphérique.

L'absorption par les voies digestives est très rapide et la sédation de la douleur est déjà sensible au bout d'un quart d'heure. L'élimination se fait par les urines en nature.

L'analgésine est peu toxique expérimentalement (1 gr. 60 par 1 kg. d'animal). Chez l'homme on a pu donner sans inconvénient par doses fractionnées jusqu'à 6 et 10 grammes et plus en 24 heures. Le Codex indique 8 grammes comme dose maxima.

En principe, d'après Manquat, on doit administrer l'antipyrine par doses fractionnées de 50 cgrs chez les sujets apyrétiques et 25 cgrs chez les fébricitants. Ces doses pourront être renouvelées au bout d'une heure ou deux. Car il faut tenir compte de susceptibilités individuelles qui paraissent résulter d'insuffisance rénale, d'asthénie cardiaque ou nerveuse. On a également signalé des cas d'intolérance se manifestant par des éruptions érythémateuses et des œdèmes congestifs de la peau. Mais ils sont plutôt rares.

On a voulu augmenter les propriétés thérapeutiques de l'antipyrine en substituant au groupe CH le groupement

$$N < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

pour obtenir la *diméthyl-amino antipyrine* ou *pyramidon*. Mais, comme pour les hypnotiques, les effets toxiques se sont exaltés en même temps que les propriétés thérapeutiques.

Quoiqu'il en soit, l'antipyrine est un médicament précieux qui est devenu d'un usage courant et journalier. Son emploi est fondé sur une expérience de près de cinquante années et il est resté surtout un analgésique et un sédatif actif et sûr.

La *Thyroïdine* s'obtient comme la plupart des extraits opothérapiques par dessiccation, par des méthodes appropriées, dans le vide et à basse température, de pulpes de thyroïdes de bœuf, de porc ou de mouton. Les produits

desséchés ainsi obtenus sont traités à l'éther et ensuite broyés et tamisés.

100 grammes de glande thyroïde fournissent en moyenne 27 à 28 grammes de poudre.

Le principe actif paraît être une substance cristallisée renfermant environ 60 % d'iode et appelée *thyroxine*. Celle-ci a été découverte en 1914 par Kendall en opérant sur 2.000 kilogs de glandes dont il ne retira que 20 grs de produit. Il pensait qu'il s'agissait d'un dérivé iodé de l'indol. En 1925, Harington réussit, en simplifiant le procédé de Kendall à augmenter de vingt fois son rendement en thyroxine et il constata que la formule exacte n'était pas celle de Kendall et qu'il s'agissait d'un *acide aminé iodé, dérivé de la tyrosine* dont il parvint à réaliser la synthèse. On a voulu voir dans ce produit iodé le seul principe actif de la glande, mais il existe des cas où la thyroxine, seule, a été sans amélioration alors que l'extrait total a donné des résultats probants sur le même sujet. En 1929, Harington et Randall sont arrivés à isoler de la thyroïde un second composé iodé : la *diiodotyrosine*, qui serait le précurseur de la thyroxine.

Notons pour mémoire que Baumann avait pu isoler, dès 1896, une combinaison iodée qu'il appela *iodothyrine*.

La commission du Codex a fixé le taux minimum d'iode à 2 % dans l'extrait.

Les relations entre les phénomènes cachectiques et l'ablation de la thyroïde furent signalées par Reverdin et Schiff. Celui-ci fut le premier à montrer que la greffe thyroïdienne évitait les accidents dus à cette ablation. Plus tard, Gley et Vassale injectèrent dans ce but à des chiens thyroïdectomisés le suc thyroïdien obtenu par trituration de la glande, expression et filtration. Enfin, Howitz, 1893, utilise l'ingestion de la thyroïde comme procédé thérapeutique.

Pendant très longtemps les indications du traitement thyroïdien restent limitées au traitement du *myxœdème*, type de *l'insuffisance thyroïdienne* et aux troubles consécutifs (retards de croissance, indolance, obésité, sénilité précoce, etc...).

Mais depuis l'introduction en clinique de la mesure du *métabolisme basal*, on a reconnu que des troubles divers qui n'étaient pas considérés comme d'origine thyroïdienne étaient justiciables de ce traitement.

D'ailleurs, déjà Léopold Lévi, dès 1908, avait montré que la pathologie de cette glande était plus vaste qu'on ne le pensait. Ses nombreuses études dans ce domaine lui font dire que la thyroïde est le « chef d'orchestre du concert endocrinien ».

On a ainsi établi de nombreuses corrélations interglandulaires et particulièrement l'influence de la thyroïdothérapie sur le développement des *glandes génitales*. Les résultats heureux obtenus contre le retard de la puberté, la ménopause précoce, etc.,. ne se comptent plus.

Il en est de même pour *l'hyperthyroïdisme* où, avec l'étude du métabolisme, on a signalé toute une série de cas sans Basedow.

C'est encore Léopold Lévi qui a fait valoir ces nombreux cas *d'instabilité thyroïdienne uniglandulaire* qui ont permis d'appliquer cette médication a priori paradoxale dans les troubles d'hyperthyroïdie. C'est dans ce but qu'il a introduit en thérapeutique l'emploi de *l'opothérapie régulatrice*.

Cette instabilité se caractérise essentiellement par des réactions d'hyperactivité glandulaires à un fond d'hypoactivité et le traitement rétablit l'équilibre. D'après les recherches de Courrier, l'ingestion dans ce cas de corps thyroïde met au repos la glande elle-même.

On peut ainsi supprimer les effets d'une hyperactivité thyroïdienne dont les manifestations sont variables. On note en effet, chez les instables une série de signes symétriquement opposés à ceux de l'insuffisance thyroïdienne tels les troubles par excès de chaleur, l'activité déréglée, la maigreur, les spasmes respiratoires, l'émotivité, les angoisses, l'insomnie et la tachycardie, etc... C'est dans cette catégorie de malades qu'on trouve les syndromes les plus fréquents *d'angoisse* et *d'anxiété* qui sont particulièrement justiciables du traitement thyroïdien à doses régulatrices. Il en sera de même pour les petits *goîtres endogènes* où avec le traitement, la partie hypertrophiée disparaît et le goître s'atténue. Fait plus important : on arrive ainsi à combattre avec succès de véritables syndromes à allure paroxystique qui se rattachent souvent à l'instabilité thyroïdienne, tels l'entérite, les migraines, les dermatoses, etc...

Nous ne ferons que mentionner les applications de la thyroïdothérapie dans l'hypertension, les œdèmes, les néphrites, les scléroses, etc...

Mais il y a plus, au cours de ces deux dernières années, le Professeur Maranon (*Trabajos del Servicio de Patalogia medica*, ano III, 1927-28, Madrid 1929) et ses collaborateurs ont réuni « des données qui permettent d'attribuer à la thyroïde un rôle d'une importance considérable en thérapeutique, que l'on peut désigner sous le nom de mordant ». Ils expliquent, en effet, que les sujets hypothyroïdiens présentent une capacité d'assimilation réduite, et il suffit de petites quantités d'aliment pour voir leur poids augmenter. Le même phénomène s'observe d'une façon générale pour les intoxications. Un hypothyroïdien s'empoisonne avec de petites doses de poison, tandis qu'au contraire un hyperthyroïdien résiste à des

doses élevées de ces mêmes toxiques. Comme l'action thérapeutique est proportionnelle à la tolérance du médicament, il va sans dire que chez les hypothyroïdiens les médicaments n'exercent qu'une action limitée. Ainsi, une dose inefficace pour un hypothyroïdien sera par contre suffisante pour un hyperthyroïdien.

« Tout cela conduit à penser qu'au moins pour un groupe de médicaments il est possible de sensibiliser les malades par l'administration préalable de la *thyroïdine qui agirait alors comme un véritable mordant* ». C'est ainsi que ces auteurs sont arrivés par l'administration préalable de thyroïdine à augmenter la tolérance à l'aspirine, à l'opium, à la quinine, à la digitale, aux médications antigoutteuses, etc..., chez des malades qui se montraient résistants ou intolérants à ces traitements.

Comme on le voit, le champ de l'opothérapie thyroïdienne s'est considérablement accru, surtout depuis l'emploi des très faibles doses (doses régulatrices) où l'on arrive ainsi à traiter des syndromes d'hyperthyroïdie chez les instables qui sont la majorité, les cas d'hyperthyroïdie pure, où le traitement est contre-indiqué, étant fort peu nombreux.

Ces dernières années les physiologistes ont cherché à établir des liens entre le *système nerveux végétatif et les glandes endocrines*. Tous les résultats expérimentaux s'accordent en effet pour démontrer le rôle important de la thyroïde dans les échanges nutritifs puisque le métabolisme basal exprime l'activité de ce système neuro-végétatif. L'ingestion d'extraits thyroïdiens produirait des modifications humorales pour maintenir les tonus respectifs du système sympathique et du système parasympathique.

Dernièrement, Santenoise (1) et ses collaborateurs, dont Varé (2), ont cherché à établir expérimentalement l'influence du vague, du sympathique, des sécrétions pancréatique et thyroïdienne sur l'excitabilité cérébrale.

Ils se sont adressés pour cela à une même région de l'écorce dont ils mesuraient la chronaxie et la rhéonase; leurs travaux ne font que confirmer ceux que nous avons déjà cités plus haut. Chez les chiens fortement vagotoniques, la chronaxie était très faible. L'excitation pharmacodynamique du vague abaissait la chronaxie, c'est-à-dire augmentait l'excitabilité cérébrale.

Or, cette action se produirait également par l'intermédiaire du corps thyroïde puisque l'excitation portant au-dessus des filets du corps thyroïde agissait sur la chronaxie, et l'excitation du vague au-dessous de l'émergence de ces filets demeurait sans action.

De plus, le sang prélevé dans la veine thyroïdienne après excitation du vague, possédait un pouvoir vagotonisant. Ce travail ouvre donc des horizons nouveaux sur la solidarité du système nerveux et de la thyroïde.

En principe, on peut dire que les doses fortes conviennent au sujet à hypothyroïdie prédominante (10 à 30 cgrs) et les doses faibles dans l'instabilité thyroïdienne chez les sujets à hyperthyroïdie prédominante. Il convient d'insister ici sur l'effet heureux des petites doses de l'ordre du milligramme et même moins introduites en thérapeutique par Léopold Lévi sous le nom d'opothérapie régulatrice dans tous ces syndromes d'instabilité et

(1) Recherches sur la régulation de l'activité fonctionnelle de l'aire psychomotrice par certaines glandes endocrines. — Santenoise: L'encéphale, tome XXIV, n° 1, janvier 1929.

(2) P. Varé. — Vagotonie et excitabilité cérébrale. Thèse Paris 1928.

particulièrement dans l'angoisse, l'anxiété qui accompagnent si souvent les troubles du sommeil.

Dans l'hyperthyroïdie pure, dans la maladie de Basedow vraie, il faut éviter le traitement thyroïdien. Dans ces cas, on emploie du sang d'animaux éthyroïdés (hémato-éthyroïdine).

En résumé, on peut dire, avec Léopold Lévi, que le dosage à fixer sera en sens inverse de l'hyperthyroïdie concomitante, et cette règle permet de dire que les doses minimes de l'ordre du milligramme sont rarement contre-indiquées puisqu'on retrouve dans le vaste champ de l'instabilité thyroïdienne allant jusqu'à la maladie de Basedow, par périodes, sinon d'une façon continue, quelques signes d'hypothyroïdie.

La *Physostygmine* ou *Esérine*

$$C^{42}\,H^{14}\,N \begin{cases} OCONHCH^3 \\ NCH^3 \end{cases}$$

a été découverte en 1864 dans les semences de physostigma venenosum (légumineuse), plante grimpante qui croît sur les côtes occidentales d'Afrique. La semence qui la fournie est plus connue sous le nom de fève de Calabar. On en a également retiré l'éséridine, l'éséramine, et récemment en 1915 la génésérine. Cette dernière ne diffère de l'ésérine que par l'addition d'une molécule d'oxygène au groupe aminé.

Pour le préparer on fait digérer au bain-marie la fève de Calabar pulvérisée, avec de l'alcool à 90° additionné de 1 % d'acide tartrique. Les liqueurs alcooliques sont réunies, puis distillées. Le résidu est alors évaporé au bain-marie. On délaie dans l'eau distillée qu'on agite avec de l'éther pour enlever les matières colorantes.

La solution aqueuse ainsi purifiée contient l'ésérine à

l'état de tartrate. On ajoute du carbonate acide de sodium et l'ésérine libérée est dissoute par l'agitation avec de l'éther à plusieurs reprises. Par évaporation de ce dernier on obtient l'ésérine.

Le salicylate est préparé en mélangeant des solutions éthérées d'acide salicylique et d'ésérine.

Cette extraction a des résultats variables selon la réaction du milieu d'extraction : par l'éther à froid en milieu neutre et légèrement sodique, on obtient la génésérine, en milieu fortement alcalin on a un mélange d'ésérine et de génésérine, et en milieu tartrique on a l'ésérine pure.

L'ésérine est une substance solide, cristallisable, peu soluble dans l'eau et forme avec les acides des sels solubles dont le *salicylate* est la seule préparation officinale.

Ce sel, à l'état sec, est assez stable, fond à 181° ; sa solution se colore par contre en rouge à la lumière, même diffuse, et cet inconvénient en a rendu son emploi assez limité. Cette altération provient d'une hydrolyse de l'ésérine aboutissant à une décomposition en méthylamine acide carbonique et *éséroline*, qui est à l'origine de la coloration rouge.

Pour éviter ce rougissement, on a proposé de saturer les solutions d'acide carbonique, mais on peut se contenter d'ajouter de l'acide chlorhydrique jusqu'à obtention de Ph2 et 3 (Krantz et Slanon).

Les solutions huileuses sont par contre très stables.

Pendant très longtemps, son indication restait limitée à la thérapeutique oculaire où elle agit en tant que constricteur énergique de la pupille, ce qui a justifié son emploi dans le glaucome, l'épisclérite, le staphylome de la cornée, etc....

Ce n'est que dans ces dernières années, en 1920, que Moutier signale son action prédominante sur le vague.

D'une façon générale, l'ésérine excite le vague probablement dans ses terminaisons nerveuses. De ce fait, elle produit sur le cœur une excitation du vague intra-cardiaque et consécutivement un ralentissement du cœur. Elle augmente le péristaltisme intestinal, contracte la pupille, les muscles bronchiques, l'utérus; elle augmente les sécrétions des glandes et modifie la tension artérielle en la diminuant. Cette augmentation de toutes les sécrétions: larmes, sueur, urine, évacuations intestinales, favorise l'élimination de l'ésérine, et il est important de noter que bien souvent ces symptômes sont précédés de vomissements abondants qui empêchent toute accumulation de ce produit à doses toxiques.

Cependant son action sur le système neuro-végétatif est assez complexe car elle dépend surtout de l'état d'activité du moment des organes innervés par ce système. Elle peut être classée dans ce domaine sur le même rang que la pilocarpine, l'arécoline, la choline, comme *amphotrope* à *prédominance vagotrope*. A noter toutefois que son action sur le vague est de plus longue durée que celle obtenue par la pilocarpine (Santenoise).

Les succès thérapeutiques les plus remarquables ont été obtenus dans les troubles digestifs d'origine sympathique, congestion de la face, solairalgies, constipation rebelle, angoisse dyspeptique, aérophagies avec extrasystoles, etc....

Son application s'est en somme trouvée étendue à tous les cas où l'on veut rétablir un *tonus vagotonique prédominant*, où tout au moins freiner une hypertonie du sympathique.

Comme il le sera exposé dans le chapitre suivant, en physiologie animale son emploi a permis à Garrelon et

Santenoise, de confirmer leurs résultats sur l'importance de l'état neurotonique sur la résistance de l'organisme aux toxiques (1).

A un point de vue plus spécial qui nous intéresse dans ce travail, il convient de rappeler les travaux de Hess qui ont démontré que la prédominance de l'état *neurotonique* est tout particulièrement *favorable au sommeil*.

Mourier emploie le salicylate d'ésérine en solution alcoolique au millième et en utilise deux milligrammes. En trois fois par 24 heures, « une dose par jour de trois milligrammes est encore maniable » dit cet auteur, mais il lui a semblé bien rarement utile d'y recourir, dans le *Somnothyril* la dose n'est que 2 10e de milligramme.

Avec la geneserine, Polonovski a pu aller jusque 3 milligrammes sans aucune manifestation toxique.

Pour l'usage externe on utilise les collyres huileux à 1 %.

(1) Santenoise et Garrelon. — Pneumogastrique, appareil thyroïdien et sensibilité aux toxiques. [illegible] tome VI, juin 1928.

Chapitre IV

Les Actions synergiques des Composants du Somnothyril

Pour qu'un hypnotique puisse agir, il lui faut pénétrer la chair des cellules formant les centres du sommeil. Pour ce faire, il lui faut franchir la membrane cellulaire et c'est alors le problème de la perméabilité des membranes qu'il faut étudier; nous le ferons brièvement ici.

La perméabilité cellulaire dépend de plusieurs facteurs qui peuvent être groupés en: facteurs dépendant de la constitution de la membrane, en facteurs physico-chimiques, en facteurs physiologiques.

Facteurs dépendant de la constitution de la membrane cellulaire.

Le passage d'une substance à travers une membrane peut tenir pour une part prépondérante, à la solubilité de cette substance dans les constituants de la membrane. Soit l'exemple très simple d'une membrane de caoutchouc, elle est imperméable à l'alcool parce que le caoutchouc n'y est pas soluble, elle est perméable au sulfure de carbone parce que le caoutchouc y est soluble: en règle générale, plus la substance est soluble dans la membrane

plus elle passe rapidement au travers ; se produit-il quelque chose de semblable sur l'être vivant ?

L'on sait que beaucoup de matières colorantes ne teignent que les cellules mortes; ce sont les colorants dits « non vitaux » comme le bleu d'aniline. D'autres, au contraire, pénètrent les tissus vivants, ce sont les colorants dits « vitaux », comme le bleu de méthylène. Or, les uns, colorants vitaux, sont solubles dans les constituants des membranes (lipoïdes protoplasmiques, lécithine, cholestérine) ; les autres, colorants non vitaux, y sont insolubles. Il faut donc tenir compte dans l'étude de la perméabilité cellulaire, des constituants de la membrane et des corps qui y sont solubles.

Des expérimentateurs ont montré, il y a longtemps déjà, et en particulier Overton en 1895, qu'en accrochant des radicaux convenables à une molécule insoluble dans les lipoïdes, donc ne pénétrant pas la cellule, on peut rendre cette molécule soluble dans les lipoïdes et par conséquent susceptible de pénétrer la cellule et d'y jouer un rôle pharmacodynamique. C'est l'explication que l'on donne actuellement du mécanisme de localisation et d'action des anesthésiques que l'on trouve en très grandes parties dans les cellules nerveuses du cerveau, cellules riches en lipoïdes.

Cette perméabilité n'est que la conséquence de la constitution chimique de la membrane, facteur purement passif que le chimiste peut utiliser à des fins thérapeutiques.

Facteurs physico-chimiques.

L'étude de la perméabilité active de la membrane est aussi importante à connaître; il faut bien remarquer en effet tout de suite que la membrane doit être perméable,

en toute logique physiologique, aux acides aminés et organiques, aux sucres, aux sels, puisque la cellule en a besoin pour vivre et que l'hémi-perméabilité des membranes cellulaires comportent de nombreuses exceptions. Bien plus, on a été conduit à admettre que la perméabilité des membranes est variable selon les circonstances, comme elle est variable selon l'espèce de membrane considérée; ainsi les globules rouges soumis à l'action du gaz carbonique deviennent perméables aux anions Cl-SO^4 No^3; de même la perméabilité de certaines cellules végétales au NaCl, au No^3K augmente par l'exposition à la lumière et diminue à l'obscurité.

La présence de certains ions favorise le passage d'autres ions ou de molécules à travers les membranes, alors que d'autres ions l'empêchent. Des variations de tension électrique d'un côté d'une membrane en font varier parfois considérablement la perméabilité, et il arrive même que le sens de pénétration peut être inversé.

Ces quelques remarques font voir combien sont importants les facteurs physico-chimiques dans l'étude de la perméabilité cellulaire, le nombre impressionnant de ces facteurs, leur diversité d'action, et un jour la connaissance plus complète de la physico-chimie nous permettra de résoudre une partie de ce problème, une autre partie relevant de l'étude des facteurs physiologiques.

Facteurs physiologiques.

Ces facteurs d'une importance considérable sont peut-être les plus importants de ceux qui régissent la perméabilité cellulaire et, comme d'autre part ils sont accessibles à la volonté du thérapeute, leur importance pratique doit les mettre au premier plan. Nous avons actuellement tout un faisceau d'expériences et d'observations qui permet-

tent de connaître comment un organisme complexe peut faire varier la perméabilité de ses membranes cellulaires et par quel mécanisme.

Celui qui le premier a entrevu le rôle de ces facteurs physiologiques est Gaskell qui, dans une généralisation hardie a divisé les nerfs des systèmes organo-végétatifs en deux groupes différents à fonction antagoniste: l'un, les nerfs du groupe sympathique dont l'effet était d'exagérer le métabolisme, d'accroître l'activité fonctionnelle et dont l'aboutissant était la destruction des réserves énergétiques emmagasinées pendant le repos: c'était les nerfs cataboliques « nerfs de la guerre » comme il les appelait dans un style imagé. L'autre groupe, formé des nerfs des systèmes parasympathiques, dont la fonction était de favoriser la formation des réserves, l'accumulation des éléments d'énergie, les nerfs anaboliques, « les nerfs de la paix ».

L'action métabolique opposée de ces deux systèmes relève de phénomènes très complexes, à peine entrevus encore dans leur essence, mais parmi lesquels on ne peut faire autrement que de soupçonner des modifications dans la perméabilité des membranes cellulaires. Cette conception de Gaskell, que celui-ci n'avait appuyé que sur une base expérimentale très fragile, a été reprise et étayée par des recherches faites dans le domaine du système nerveux. Le point de départ en a été une étude sur les psychoses d'intoxication: troubles mentaux aigus, passagers, liés à la sidération des cellules cérébrales psychiques par des poisons endogènes ou exogènes. Or dans ces troubles, on a mis en évidence que le poison n'était pas tout et qu'il fallait tenir compte de la susceptibilité, variable avec chaque individu, et pour un même individu, variable selon le moment considéré et ce, indépendamment

de toute déficience d'un ou plusieurs organes comme le foie ou le rein.

Ce sont aux belles recherches expérimentales de Santenoise et de Garelon que nous devons l'explication de ces variations de susceptibilité aux poisons; ils ont montré avec de nombreuses preuves et un grand nombre de tracés à l'appui (1) que cette susceptibilité dépendait de l'état d'activité des systèmes organo-végétatifs.

Ils expérimentèrent en majeure partie sur des chiens, introduisant du toxique par voie intraveineuse, en quantité limite pour obtenir un effet net, quantité élaborée en kilogrammes d'animal. Pour mesurer l'excitabilité des systèmes organo-végétatifs, ils eurent recours au réflexe oculo-cardiaque (R.O.C.) et étudièrent les effets toxiques par les variations de pression artérielle. Comme toxines ils utilisèrent soit la peptone, qui donne naissance à un choc dit « peptonique » se traduisant dans le domaine circulatoire par une baisse sensible de la pression artérielle, soit le cyanure double de Zn et de potassium.

Le choc obtenu par le même poids de peptone par kilogramme d'animal, à une intensité variable selon l'état d'activité tonique des systèmes organo-végétatifs. Nul ou à peine marqué chez l'animal hypovagotonique, c'est-à-dire chez celui présentant un réflexe oculo-cardiaque faible ou inversé, il est intense et peut même entraîner la mort chez l'animal hypervagotonique présentant un réflexe oculo-cardiaque très positif. Avec le cyanure double de Zn et de K la démonstration est si évidente, si régulièrement certaine et aisée à constater, que Monsieur le

(1) Consulter en particulier: Santenoise. — Pneumogastrique et glandes endocrines. Amédée Legrand, éditeur, 1927.

— Pneumogastrique; appareil thyroïdien et activité cérébrale. Amédée Legrand, éditeur, 1929.

professeur Combemale la produit régulièrement et chaque fois avec succès aux étudiants dans les travaux pratiques de pharmacodynamie.

Le chien hypovagotonique résiste à 5 milligrammes de cyanure double de Zn et de K par kilogramme, tandis que le chien hypervagotonique est tué avec seulement une dose de 3 milligrammes par kilogramme. Pour bien démontrer que c'est l'état du système organo-végétatif qui gouverne cette susceptibilité, Garelon et Santenoise en ont fait varier expérimentalement l'activité tonique, exaltant le tonus du vague par la pilocarpine, l'ésérine ou l'insuline, ou paralysant cette activité par l'atropine; et régulièrement, avec l'un ou l'autre toxique, les effets étaient intenses ou faibles selon que l'animal avait préalablement reçu pilocarpine, ésérine ou insuline ou bien de l'atropine. Ces auteurs complétant encore les recherches en s'adressant à d'autres substances: le chloralose présentant une affinité très spéciale pour la cellule nerveuse; d'après Overton, il pénétrerait la chair nerveuse à la faveur de sa solubilité dans les lipoïdes, c'est-à-dire par suite de facteurs dépendant de sa constitution chimique. Or ces mêmes facteurs sont soumis aux influences des systèmes organo-végétatifs. Un chien hypovagotonique dort mal et tardivement avec 10 centigrammes de chloralose par kilogramme injectés dans les veines, alors que la même dose, chez un animal hypervagotonique, amène un sommeil rapide et profond; et ici encore l'atropine empêche l'apparition du sommeil et l'ésérine la précipite.

Il est également remarquable que chez l'homme hypovagotonique, à réflexe oculo-cardiaque peu marqué ou nul, l'anesthésie par le chloroforme ou l'éther est plus difficile à obtenir que chez un homme hypervagotonique, à réflexe oculo-cardiaque très marqué.

Des remarques du même ordre ont pu être faites au sujet de l'alcool (1) ; les sujets vagotoniques sont très sensibles à l'alcool, l'enfant en est un exemple. Au contraire les sujets hypovagotoniques y sont peu sensibles.

Toutes ces recherches et observations peuvent servir à démontrer que la perméabilité cellulaire est gouvernée par l'activité du système pneumogastrique.

Quand le système pneumogastrique a, naturellement ou artificiellement, une activité tonique diminuée ou nulle, la substance médicamenteuse pénètre peu ou pas, puisque le témoignage de cette pénétration moins grande est une résistance de l'organisme aux toxiques, qui doivent être injectés à des doses bien au-dessus de la moyenne pour provoquer des effets mortels.

On a été amené à rechercher quel pouvait être le mécanisme de cette action du vague sur la perméabilité de la cellule. Il était difficile d'admettre que chaque cellule d'un organisme reçut une action directe du vague par une expansion nerveuse à son contact, ce qui devait donner à ce système une importance anatomique vraiment formidable. Il fallait penser à un intermédiaire qui fut susceptible de toucher toutes les cellules, sans charger un système nerveux déjà anatomiquement assez important : cet intermédiaire ne pouvait être que dans le milieu intérieur et devait provenir vraisemblablement d'une glande à sécrétion interne; on en connaissait un exemple: l'adrénaline, cette substance, produit de sécrétion des glandes surrénales élaborée par l'intermédiaire des nerfs excito-sécrétoires, branche du sympathique : les

(1) Santenoise et Vidocovitch. — Ivresse. *Ann. méd. psycho.*, juillet 1925.

nerfs splanchniques. Or cette substance, l'adrénaline, jouit des propriétés d'agir sur un tissu comme agit le système sympathique sur le même tissu : ainsi l'adrénaline paralyse l'intestin comme le sympathique paralyse l'intestin : ainsi elle produit de l'hyperglycémie comme le fait le sympathique, elle dilate la pupille, produit des phénomènes vaso-moteurs tout comme le fait le sympathique. On dit que l'adrénaline est sympathicomimétique.

D'où vient l'intermédiaire humoral qui fait se manifester l'activité métabolique du pneumogastrique ? Deux expériences simples nous font connaître la glande endocrine en cause.

Si l'on fait une vagotonie double au cou l'on sépare des centres bulbaires du vague, tous les filets nerveux qui se rendent au cœur, aux poumons, aux organes abdominaux ; or cette intervention ne modifie pas la susceptibilité de l'organisme aux poisons. Mais si chez cet animal ayant subi une vagotomie double au cou, vagotomie basse comme on l'appelle, on injecte préalablement à un toxique, de l'atropine paralysant du vague, le toxique ne produit que des troubles transitoires, alors que si l'on a injecté de l'ésérine excitant du vague, des troubles graves surviennent sous l'action de l'injection de toxique. Ceci confirme donc que ce n'est pas par son appareil cardiovasculaire que le vague intervient, non plus du reste que par une action pulmonaire ou abdominale.

Mais en sectionnant le vague au cou, on n'a pas séparé tout le système vague de ses origines dans les centres nerveux. Pour ce faire, il faut pratiquer la vagotonie double haute, c'est-à-dire sectionner le pneumogastrique à son émergence crânienne, par les trous déchirés postérieurs. L'animal, ainsi préparé, devient peu sensible aux toxiques, surtout si l'on a soin d'attendre deux heures entre l'opération et l'injection du toxique.

A quoi tient cette différence de résultats, selon le siège de la vagotonie? Si l'importance fonctionnelle de l'énervation haute est considérable, l'expérience le prouve, son étendue anatomique par rapport à l'énervation basse est par contre minime. On a supprimé seulement en plus que quelques nerfs dont les nerfs pharyngiens et les laryngés supérieurs. Or c'est par eux que passent les filets nerveux pneumogastriques qui se rendent aux thyroïdes et l'importance, dans le mordançage, de cette glande, qu'avait déjà signalé Léopold Lévy et surtout Maranon, s'avère expérimentalement; deux groupes de faits le démontrent.

La section des filets du vague innervant la thyroïde donne des résultats identiques à ceux de la vagotonie haute. L'ésérine injectée après l'énervation thyroïdienne ne sensibilise plus aux toxiques.

La faradisation des filets thyroïdiens sensibilise à nouveau aux toxiques l'animal qui avait été rendu réfractaire antérieurement par la section de ces filets.

Pour que la démonstration soit complète et quoique déjà ces expériences possèdent par elles-mêmes une grande valeur, Garelon et Santenoise ont étudié la modification de sensibilité aux toxiques de l'animal recevant de l'extrait thyroïdien et de l'animal thyroïdectomisé. L'extrait thyroïdien, injecté à un animal assez réfractaire aux poisons, le sensibilisé considérablement aux poisons si cet extrait est obtenu en partant d'une thyroïde d'animal vagotonique avant le prélèvement de la glande ou dont les filets nerveux ont été faradisés avant le prélèvement. L'extrait thyroïdien ne sensibilise que peu ou pas, s'il provient d'une thyroïde énervée depuis quelque temps, ou bien d'un animal hypovagotonique.

Cette série d'expériences, s'appellant les unes les autres, fait ressortir *la propriété du système pneumogas-*

trique de sensibiliser aux poisons par l'intermédiaire d'une hormone secrétée par la thyroïde sous son action excito-sécrétoire.

Cette sensibilité accrue de l'organisme doit tenir au fait que le poison pénètre plus rapidement dans la chair même de la cellule, parce que la perméabilité de la membrane cellulaire se trouve augmentée.

La fonction métabolique du pneumogastrique, que Gaskell avait supposée, *existe donc bien. Elle se fait par un intermédiaire humoral, constituant un système vago-thyroïdien très important, par ailleurs, dans la régulation organique.*

Ce sont ces notions physiologiques et pharmacodynamiques générales qui ont été utilisées dans la constitution du nouvel hypnotique que nous étudions : *le Somnothyril.*

L'ésérine, à la très faible dose de 2/10 de milligramme par pilule stimule l'activité tonique du pneumogastrique. Pour augmenter, comme chez l'animal, la pénétration de l'hypnotique, l'extrait thyroïdien vient pour un temps court renforcer cet effet sur la cellule par la voie humorale. Le véronal, hypnotique mésodiencéphalitique, trouve de ce fait les cellules du centre principal du sommeil disposées à l'accepter ; la pénétration de toute la dose se fait rapidement et tous les effets que l'on attendait de l'hypnotique apparaissent dans le minimum de temps et ses doses faibles intégralement utilisées.

L'action sédative corticale de l'analgésine, pour les mêmes raisons, apparaît avec une dose minime et vient renforcer l'action du centre mesodiencéphalitique.

Chapitre V

Etude clinique du Somnothyril

L'insomnie ou agrypnie est plus une diminution importante du sommeil que de sa suppression complète, celle-ci étant rare et ne pouvant physiologiquement être continue. Elle présente plusieurs variétés que l'on peut classer avec J. Lévy-Valensi (1) en « totale » assez rare et « partielle », elle est alors « initiale », le malade s'endormant très tard, « terminale » le malade se réveillant très tôt, « lacunaire » la période de veille se tenant au milieu de la nuit, « intermittente » c'est-à-dire un sommeil coupé de veilles.

Plus complexe est plus scientifique est la classification des variétés d'insomnie de L. Lhermitte (2) ; basée, en tenant compte des différents stades à travers lesquelles le sommeil se poursuit à l'état physiologique, et des centres cortical et mésodiencéphalique, il les divise en insomnie prédormitionnelle, dormitionnelle et post-dormitionnelle.

(1) Considérations sur les insomnies et leur traitement, par le Dr J. Levy-Valensi. *Le journal médical français*, novembre 1926.

(2) L'insomnie et ses variétés, par J. Lhermitte, prof. agrégé à la Faculté. *La Médecine*, février 1930.

Quelle que soit la classification de ses variétés, l'insomnie est un symptôme, symptôme pénible, symptôme fréquent. Pénible, car il prive l'individu d'un repos nécessaire, empêche sa pensée de se reposer, de s'évanouir pour un temps. Son activité intellectuelle est douloureusement accablée, il devient souvent irritable. Fréquente surtout à notre siècle de trépidante activité, dont elle est comme une rançon d'un travail mental intense, elle accompagne très souvent les affections les plus diverses. Aussi en présence d'une insomnie, faut-il toujours en chercher la cause, ce serait sortir du cadre du travail que nous nous sommes imposés, que d'étudier en détail les causes de l'insomnie, elles sont nombreuses. On peut, très schématiquement les classer de la façon suivante :

CLASSIFICATION des CAUSES IMMÉDIATES de l'INSOMNIE

I. **SENSORIELLES** — Excitation d'un organe sensoriel quelconque vue, ouïe, odorat, etc...

II. **PHYSIQUES**

- A) **Sensitives.** — Douleur, prurit, traumatismes.
- B) **Organiques**
  - circulatoires : anémies, lésions organiques, hypertension, hypotension, etc..
  - Dyspesie, etc. .
- C) **Toxiques**
  - Produits exotoxiques excitant l'automatisme mental (thé, café, etc ..
  - Maladies infectieuses
  - Fatigue

III. **PSYCHIQUES**

- 1) **Débilité constitutionnelle de la fonction du sommeil.**
- 2) **Inquiétude, émotions, préoccupations, etc.**
- 3) **Maladies mentales**
  - a) Sans lésion nerveuse
    - mélancoliques (simple, anxieuse, etc...
    - hypochondriaques
    - manie-essentielle ou symptomatique
    - psychose maniaque dépressive
    - circulaires
  - b) avec lésions nerveuses
    - démences, sénile, paralytique, etc...

L'insomnie est un symptôme que l'on traite, non seulement en s'attaquant à la cause qui la provoque, mais pour lequel on est aussi souvent obligé d'agir directement.

Les hypnotiques que l'on a proposé pour faire dormir sont légion, comme on a pu le voir dans les chapitres précédents. En apporter un nouveau dans l'arsenal thérapeutique si abondamment fourni, pourrait paraître bien peu utile, si nous n'avions trouvé dans le *Somnothyril* un des meilleurs que nous ayons eu l'occasion de manier, nous l'avions étudié dans les formes les plus diverses de l'insomnie, chez les sujets normaux qu'une activité mentale intense empêchait de trouver le sommeil, chez les déséquilibrés constitutionnels du sommeil dont le plus petit énervement troublait cette foncion, chez les petits et les grands intoxiqués, chez les nerveux, chez les psychopathes, chez les aliénés, les grands aliénés agités qui restent des mois durant, avec seulement une ou deux heures de sommeil par nuit.

Tous les intellectuels, au sommeil rare, léger, bref, qui

savaient bien s'examiner et comparer leurs impressions, nous ont fourni les plus flatteuses appréciations sur le *Somnothyril*. La plupart étaient des sujets qui depuis longtemps usaient des hypnotiques d'une façon presque continue; ils les avaient tous ou presque essayés, reprochant à l'un d'être peu actif même à haute dose, à l'autre d'agir trop lentement, à un troisième de donner un sommeil particulièrement lourd et désagréable, à tous enfin de laisser au réveil une impression de torpeur et de légère céphalée; beaucoup aussi voyaient l'activité de l'hypnotique diminuer plus ou moins rapidement, par accoutumance. L'usage du *Somnothyril* fut pour eux — et c'est l'expression même de l'un d'entre eux — comme une révélation: six heures de suite d'un sommeil parfait, calme, reposant, l'agréable surprise d'un réveil normal, une sensation de bien-être, d'euphorie même; tel est en résumé le résultat de ces essais.

Passons les revues et donnons les résultats que nous avons obtenus dans les divers cas d'insomnie. Nous avons surtout étudié l'action de ce médicament chez les nerveux et les aliénés; chez eux ce symtôme est souvent important et particulièrement tenace au traitement, permettant ainsi de mettre son action bien plus en évidence.

Nous allons d'abord rapporter quelques-unes des observations faites avec le Somnothyril sur des nerveux :

Observation I.

Gros chef d'une importante industrie, avec une lourde responsabilité, particulièrement nerveux, pessimiste constitutionnel, qui ne dormait que saturé d'hypnotiques dont, à son grand désespoir, il se sentait accablé encore toute la matinée, qui se lamentait en prédisant les pires catastrophes chaque fois que les cours des matières premières fléchissaient et dort actuellement tranquille grâce au Somnothyril; il a récupéré un certain optimisme et du calme, quelles que soient les oscillations des cours de la bourse.

Observation II.

Personne au sommeil léger, qui mettait chaque fois à se réendormir un temps assez long durant lequel lui revenaient à l'esprit les menus détails de la journée ou les nombreux incidents inhérents à sa profession, et qui depuis qu'elle prend du Somnothyril, avec une seule pilule, dort bien mieux, se réveille moins fréquemment et quand elle se réveille, goûte cependant le charme du repos, avec une pensée tranquille d'où est bannie toute préoccupation professionnelle, son attention qui était continuellement en éveil, même durant son sommeil, est calmée parfaitement, résultats que n'avaient pu lui procurer d'autres hypnotiques, qu'après essai elle rejetait l'un après l'autre à cause de la lourdeur de tête au réveil et l'impression désagréable de sommeil pesant, qui était loin d'être toujours réparateur.

Observation III.

Homme de 47 ans, gros travailleur, chargé d'une lourde responsabilité financière, sédentaire, dormant très mal et très peu (4 heures par nuit en moyenne) depuis des années. A essayé tous les hypnotiques et ne se montre de tous qu'assez modérément satisfait. Essaye ces derniers temps le Somnothyril, dort 7 heures avec une seule pilule, se sent très reposé au réveil, continue quelques jours ce traitement et dort ensuite bien mieux; n'y a plus recours que par intermittence tous les deux ou trois jours.

Observation IV.

Femme de 50 ans, qui depuis très longtemps dort très peu, le matin elle se sent fatiguée, elle n'a aucun goût au travail; après l'essai vain de divers hypnotiques, elle essaie le Somnothyril avec deux pilules pendant quelques jours, ensuite une seule pilule; elle dort parfaitement toutes ses nuits, et le matin elle se sent la tête légère et éprouve une sensation de bien-être.

Observation V.

Femme de 35 ans, présentent de l'insomnie à répétition ; son état physique, assez précaire, réclame un repos qu'elle ne

peut trouver; elle est très nerveuse, irritable; elle prenait depuis un certain temps des quantités inquiétantes de bromure; maintenant elle dort grâce au Somnothyril, soit avec une pilule, soit avec deux quand elle se sent très nerveuse. La journée, elle est plus calme et peut continuer son travail qui réclame une attention soutenue.

Ces sujets sont la plupart des débiles constitutionnels de la fonction du sommeil, pour qui la moindre cause est une raison d'insomnie. Chez eux la civilisation actuelle est pour une grande cause dans leurs troubles, le surmenage des centres nerveux en corrélation avec la vie intensive, le déréglage du sommeil, les infractions aux lois de l'hygiène, les grandes secousses morales, désagrègent vite un système nerveux déjà sensible et chez eux s'installe une insomnie qui ne semble symptomatique d'aucune lésion, c'est un simple désordre fonctionnel, et lorsque les causes provocatrices de l'insomnie se prolongent, celle-ci devient habituelle, et avec elle suit un cortège d'autres troubles, irritabilité, anémie, impossibilité de s'attacher à un travail, pessimisme. Ces insomniaques habituels nous ont tous apporté les mêmes renseignements: avec le *Somnothyril* ils ont dormi, leur sommeil était calme, leur réveil agréable ; presque tous avaient expérimenté divers hypnotiques et nous ont dit leur agréable surprise de ne pas se sentir la tête lourde au réveil, beaucoup ont insisté sur la sensation de tranquillité, d'apaisement, de bien-être qu'ils éprouvaient dans la journée.

Une autre qualité du médicament avait retenu notre attention, sa simple administration pendant quelque temps a été suivie non seulement d'un effet sédatif, mais d'un effet curatif, puisqu'à la suppression du médicament le sommeil est devenu normal. Voici une observation prise parmi bien d'autres et concluante à ce sujet.

Observation VI.

Jeune soldat, très nerveux, amené à l'Hôpital militaire pour palpitations; l'auscultation du cœur ne révèle rien de pathologique, la nuit il ne dort pas, se plaint de douleur et d'angoisse précordiales; nous lui donnons le premier soir deux pilules de Somnothyril, les autres soirs une pilule seulement; cette dose le fait dormir parfaitement, il se sent très bien, ses palpitations ont disparu au bout de huit jours. Renvoyé dans son corps, il doit cesser le traitement, mais son sommeil continue à être normal et, l'ayant revu deux mois après, il nous a dit sa joie de dormir parfaitement bien depuis qu'il a pris ce médicament.

Voyons les résultats que le *Somnothyril* nous a donnés chez les aliénés. Nos fonctions d'interne à la Clinique départementale d'Esquermes, dans le service du Professeur P. Combemale, nous favorisaient d'un champ d'expériences très étendu et aussi d'un service de surveillance de nuit remarquablement tenu qui nous permettait de connaître, heure par heure, les résultats que donnait le *Somnothyril* sur les malades et de dresser ainsi des graphiques, montrant d'un seul coup d'œil les résultats remarquables que nous avons obtenus. Par ailleurs, l'insomnie est un symptôme très fréquent chez l'aliéné et aussi tenace.

Dans la manie et la mélancolie, l'insomnie s'observe presque constamment, on la trouve comme signe avant-coureur d'un accès, on la trouve enfin très tenace pendant l'accès. Chez les maniaques, dont on connaît l'hypervagotonie habituelle et le *Somnothyril* exaltant l'activité tonique du pneumogastrique, nous avons hésité au début à donner ce médicament, nous l'avons essayé timidement d'abord, franchement ensuite quand nous nous sommes aperçus que bien loin de les aggraver, nous les faisions dormir parfaitement bien, le plus souvent avec 2 pilules

de *Somnothyril*. Ce qui fait qu'actuellement nous donnons cet hypnotique sans tenir compte de l'état des systèmes organo-végétatifs et ainsi nous avons pu faire dormir des malades de toute catégorie mentale.

Nous avons observé chez les mélancoliques qu'en plus de l'action hypnotique, la prise régulière du *Somnothyril* atténue d'une manière notable leur inquiétude ; cette atténuation est presque toujours bien supérieure à celle obtenue même avec de fortes doses de bromure ; chez des maniaques, nous avons vu également avec cette thérapeutique leur excitation s'atténuer et l'accès guérir ensuite parfaitement. Nous avons cru un moment à une relation nette de cause à effet, surtout qu'aucun autre hypnotique ne nous avait donné d'aussi rapides et fréquents succès ; mais on comprend qu'il faut se montrer prudent dans une telle affirmation car la manie et la mélancolie évoluent par accès qui guérissent spontanément.

Cependant cette cessation des symptômes mentaux ne peut être mise toujours sur le compte d'une coïncidence, peut-être faut-il voir la résultante de l'effet apaisant constant et certain du *Somnothyril* qui élimine un élément endotoxique lié aux manifestations tapageuses des troubles mentaux et brise ainsi le cercle vicieux des troubles mentaux augmentant l'insomnie, et l'insomnie augmentant les troubles mentaux.

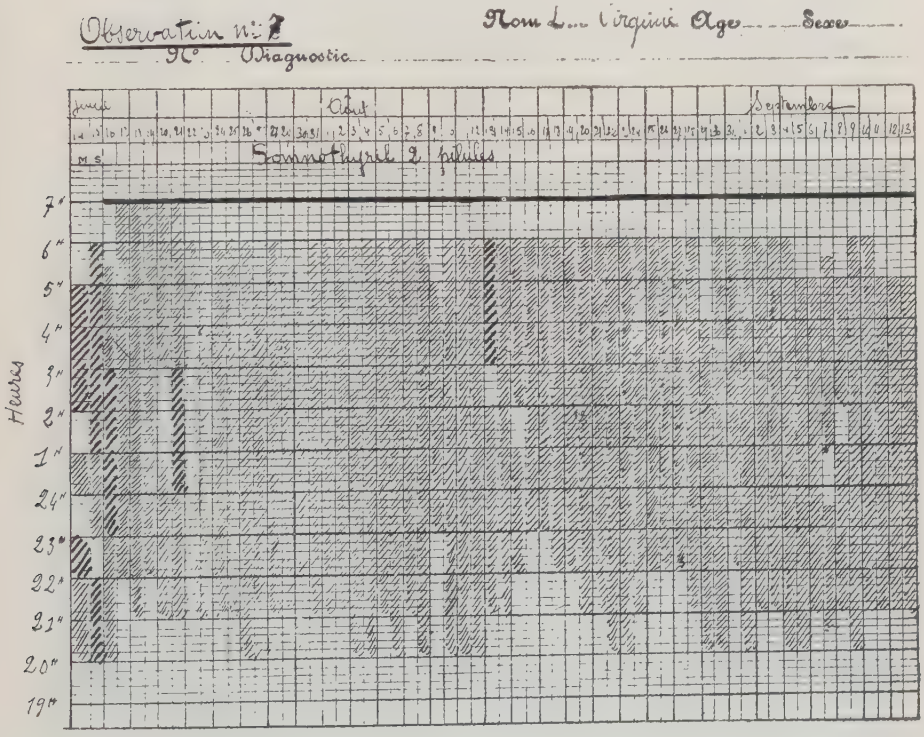
De toute façon il y a là un effet intéressant dans l'emploi de cet hypnotique dans un but de thérapeutique symptomatique avec effets curatifs à distance.

Dans les quelques observations qui vont suivre, nous ne donnons pas en effet toutes nos observations qui se chiffrent par plusieurs centaines depuis près de deux ans que nous expérimentons cet hypnotique, on peut voir les bons résultats du traitement de l'insomnie chez des maniaques et des mélancoliques ; on notera également l'effet

apaisant du médicament dans la plupart des cas. Les graphiques faits en notant jour par jour et heure par heure l'état des malades, font ressortir nettement ces résultats (1).

Observation VII.

Madame L.. Virginie, âgée de 39 ans, est internée pour la seconde fois en février 1928 pour mélancolie avec mutisme, opposition et refus d'aliments; la nuit, la malade reste assise

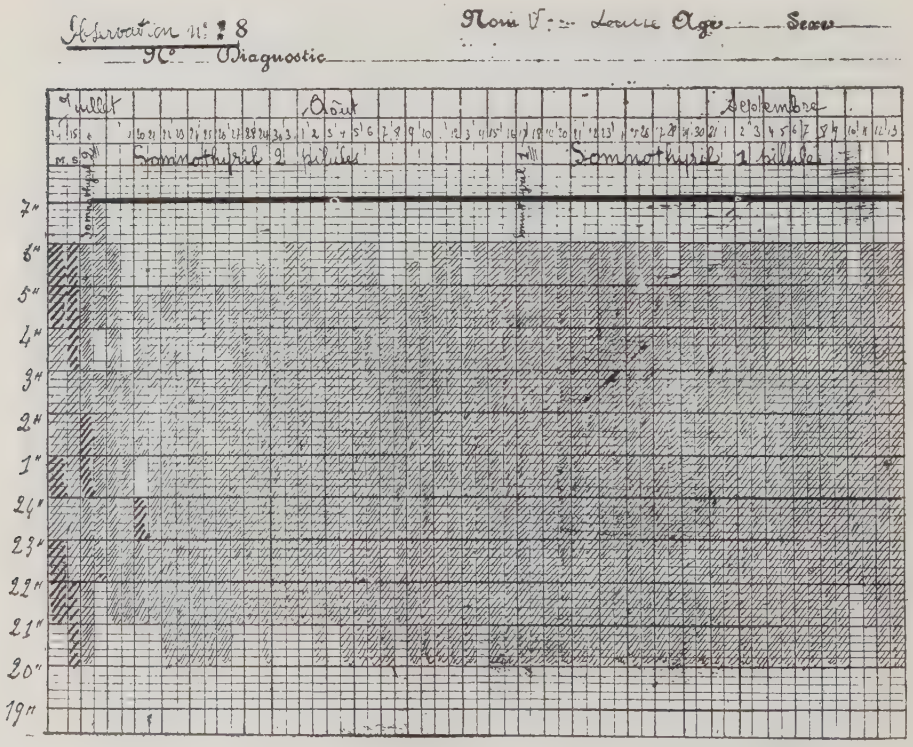


(1) *Nota.* — Dans les graphiques, les gros traits noirs indiquent les périodes d'agitation, les parties en blanc les périodes d'insomnie, et les traits obliques et fins les périodes de sommeil.

sur son lit ou cherche à partir; en général elle dort très peu et sa santé est assez précaire; le 16 juillet 1929 elle prend deux pilules de Somnothyril le soir, soit volontairement, soit passées à la sonde gastrique; la nuit on note huit heures de sommeil en moyenne et peu de tentatives de fuite pendant le traitement; le jour elle reste toujours mélancolique et ralentie (voir graphique).

Observation VIII.

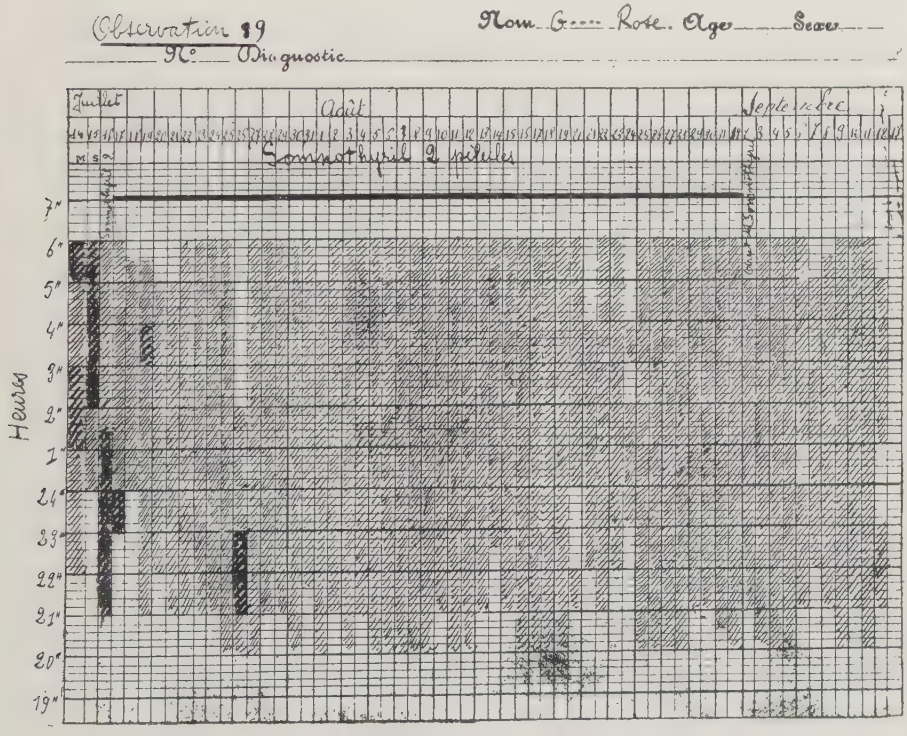
Madame V.. Louise, âgée de 60 ans, internée en avril 1929, est une sénile faisant de la dépression mélancolique, craintes d'empoisonnement, se sent accusée; la nuit, ne dort guère et reste anxieuse. Le 16 juillet on lui donne deux pilules de Som-



nothyril : ses nuits sont alors calmes et le sommeil normal. Le 31 juillet, elle reste encore anxieuse et cherche à fuir. Interrogée le 17 août la malade est plus calme ; il reste surtout des préoccupations hypochondriaques ; comme la malade dort très bien, sa dose de Somnothyril est ramenée à une pilule et celle-ci se montre suffisante pour lui donner le calme et le sommeil toute la nuit (voir graphique).

Observation IX.

Madame Rose G.., 41 ans, est internée à la clinique depuis plus d'un an pour mélancolie anxieuse avec tentatives de fuite très nombreuses ; cette malade demande une grande surveillance, surtout la nuit, où, insomnique tenace elle reste assise sur



son lit, s'agite et veut quitter la salle à tout prix. Au début de juillet elle présente une recrudescence de ses troubles. A partir du 16 juillet 1929, on lui donne régulièrement deux pilules de Somnothyril chaque soir : la première amélioration constatée a été une diminution remarquable de son anxiété et de ses tentatives de fuite ; au bout de quelques jours elle dort presque régulièrement toutes les nuits. Devant cette amélioration, le 2 septembre on arrête brusquement le médicament ; l'amélioration dure, les nuits continuent à être bonnes ; le jour, cependant, ses symptômes mélancoliques qui s'étaient atténués pendant la durée du traitement ont tendance à reprendre progressivement leur intensité (voir graphique).

Observation X.

Madame B.. Marcelline, âgée de 33 ans, est internée pour la seconde fois en janvier 1929 pour mélancolie ; cette malade est très anxieuse, elle a une peur constante jour et nuit ; elle cherche à fuir, à se faire mal ; assez souvent on est obligé de recourir à la Scopolamine-morphine pour la calmer. La nuit, elle nécessite une surveillance constante. Le 19 juillet, elle prend régulièrement deux pilules de Somnothyril ; elle est un peu plus calme et dort un peu. Le 30, on monte la dose à trois pilules : la malade est alors plus calme, dort assez régulièrement et les accès de peur nocturne s'espacent de plus en plus, résultat qu'on n'avait jamais pu obtenir auparavant.

Observation XI.

Madame H.. Marie, âgée de 58 ans, est internée pour la seconde fois en juillet 1928 pour accès de mélancolie ; cette malade est triste, sub-anxieuse, éprouve une sensation de danger imminent, de ruine, qui l'empêchent de dormir et à cause desquels elle essaye de se suicider. A partir du 17 juillet 1929, on lui donne chaque soir deux pilules de Somnothyril ; depuis cette période, la malade dort régulièrement, à peine une petite poussée anxieuse de temps à autre la nuit ; le jour, l'anxiété diminue peu à peu et vers la fin septembre elle est disparue,

mais sa tristesse reste encore; celle-ci ne disparaîtra qu'en novembre, date à laquelle la malade quitte, guérie, la clinique.

Observation XII.

Madame F.. Marcelle, âgée de 38 ans, est internée en août 1928 pour mélancolie; cette malade présente de la tristesse avec opposition, mutisme et refus d'aliments; la nuit dort très peu, reste assise sur son lit ou cherche à fuir au cours d'un accès subit d'anxiété. A partir du 20 juillet, on lui donne chaque soir deux pilules de Somnothyril: la malade dort alors régulièrement et reste calme; le jour, sa tristesse a un peu diminué et parfois elle mange seule. Le 2 septembre, comme la malade est calme, on arrête le médicament.

Observation XIII.

Madame P.. Céline est internée en décembre 1928 pour mélancolie anxieuse; chez cette malade on note une peur constante, elle veut fuir, se cacher; elle a peur de mourir; la nuit, elle dort très peu, elle demande une surveillance constante parce qu'elle cherche toujours à partir. A partir du 16 juillet 1929, elle prend régulièrement deux pilules de Somnothyril le soir; ses nuits sont plus calmes, ses tentatives de fuite diminuent puis cessent et elle dort une moyenne de huit heures par nuit. Dans le courant du mois d'août la malade s'améliore, son anxiété diminue progressivement et elle peut s'occuper un peu. Elle sort le 7 septembre de la clinique très améliorée..

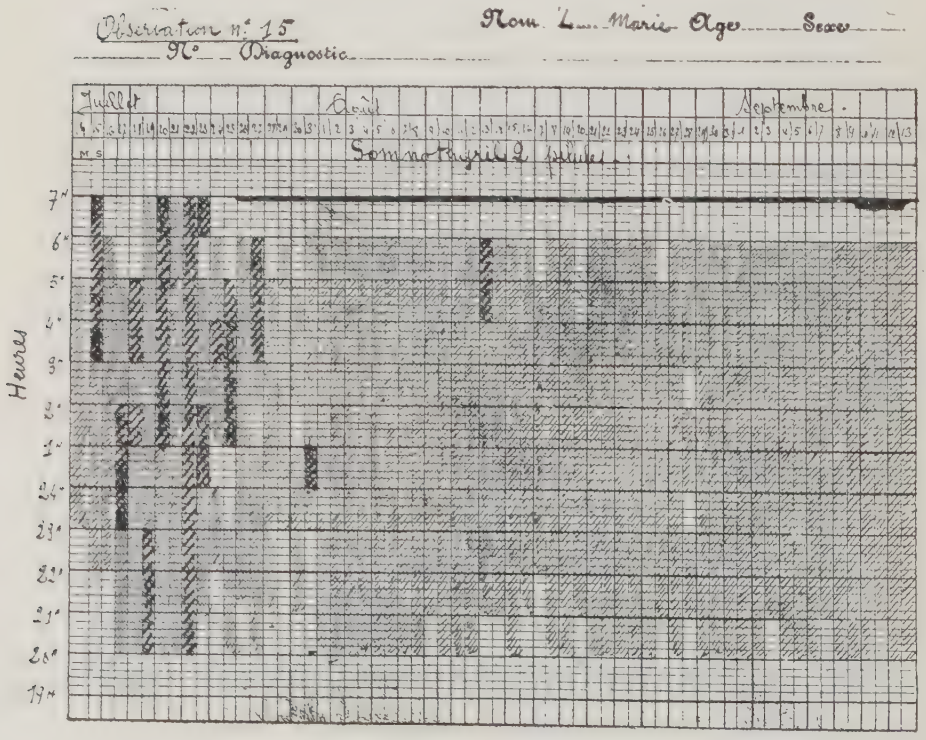
Observation XIV.

Madame V.. Albertine, âgée de 39 ans, est internée pour la deuxième fois en novembre 1928 pour mélancolie anxieuse ; chez cette malade l'anxiété est atroce et continuelle, elle gémit, a peur, se déchire la poitrine avec les ongles; la nuit ne dort guère et parfois des piqûres de scopolamine-morphine doivent être faites, divers hypnotiques ont été employés sans grand succès chez elle. Le 17 juillet 1929, nous lui donnons trois

pilules de Somnothyril par jour: deux le soir, une le matin; en quelques jours l'anxiété nocturne disparaît et les nuits deviennent bonnes; sa santé est améliorée, son agitation diurne, sa peur diminuent progressivement pendant le mois d'août et le début de septembre, et la malade sort de la clinique, très améliorée le 14 septembre 1930.

Observation XV.

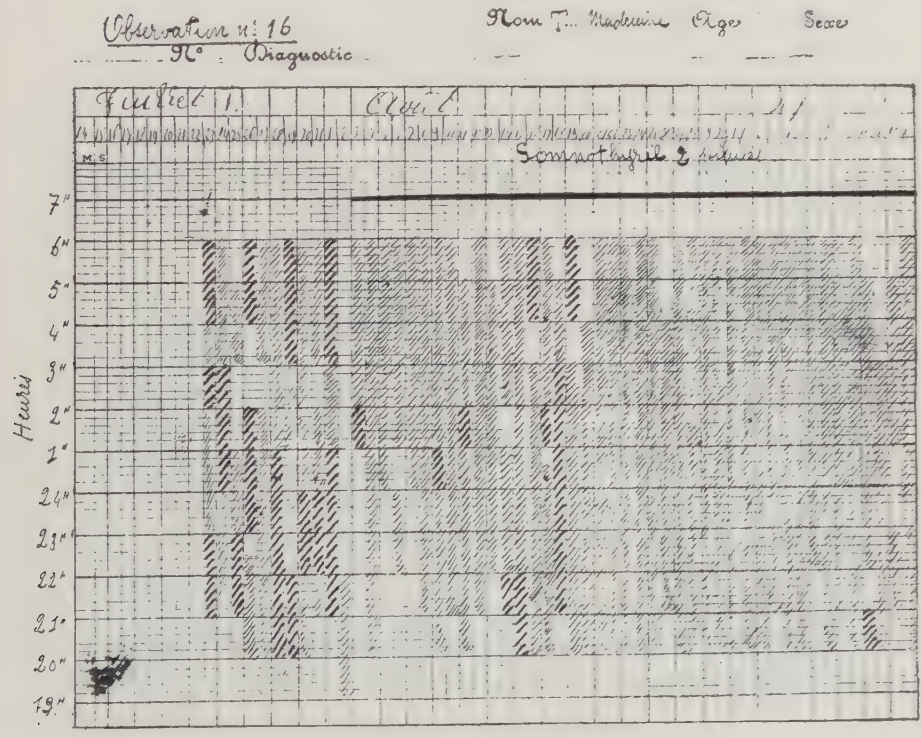
Madame Veuve L.. Marie, âgée de 48 ans, est internée en mars 1921 pour psychose maniaque dépressive; cette malade fait alternativement des accès de mélancolie et des accès de manie très violente. Depuis mai 1929, cette malade est très agitée, violente, elle présente une excitation intellectuelle in-



tense, dort très peu, crie et gesticule une grande partie de la nuit. Le 26 juillet on lui donne deux pilules de Somnothyril ; presque tout de suite l'agitation nocturne tombe et la malade fait de bonnes nuits, et pendant le temps que dure le traitement elle dort en moyenne neuf heures par nuit ; son agitation diurne a diminué d'intensité et sa santé, qui devenait précaire, est redevenue bonne (voir graphique).

Observation XVI.

Madame T.. Madeleine, 25 ans, est internée en juillet 1929 avec le diagnostic de dégénérescence mentale avec excitation maniaque pauvre ; elle présente alors une grande agitation : violente, coléreuse, elle ne dort guère et s'agite la nuit. Le



3 août, on lui donne deux pilules de Somnothyril le soir; en quelques jours la malade se calme, dort, ses périodes d'agitation nocturne s'espacent, diminuent d'intensité et enfin disparaissent. A partir du 20 août, la malade fait de longues nuits, sans agitation, et le 7 octobre on note sur la feuille d'observation « petit maniérisme, calme, est envoyée à la couture » (voir graphique).

Observation XVII.

Madame D.. Marie-Louise, âgée de 27 ans, est internée pour la seconde fois en janvier 1928, avec le diagnostic d'accès maniaque franc. En juin 1929, elle est toujours agitée, parlant, gesticulant constamment; la nuit, elle est turbulente et ne dort pas. Le 15 juillet, elle prend deux pilules de Somnothyril chaque soir et l'agitation nocturne tombe en partie. Du 21 au 29 juillet, il y a un arrêt accidentel du médicament et la malade s'agite et ne dort plus la nuit. Le 30 juillet, elle reprend régulièrement ses deux pilules de Somnothyril: on note un arrêt de l'agitation nocturne, ses nuits sont très bonnes; son agitation diurne diminue rapidement, si bien qu'elle sort de la clinique le 26 août 1929, guérie de son accès.

Observation XVIII.

Mademoiselle X.. Zulma, âgée de 29 ans, présente depuis 1922 un syndrome mental complexe; internée en septembre 1922, elle se montre constamment agitée, souvent violente et présente de l'insomnie et de l'agitation nocturne; divers traitements ont été essayés sans grand succès chez elle. En juillet et août 1929, elle est toujours très agitée et dort très peu. Le 14 août, on lui donne le soir deux pilules de Somnothyril: au bout de trois jours l'agitation nocturne tombe et la malade dort plus régulièrement ; ses périodes de sommeil sont en moyenne de sept heures, résultat qu'on n'avait jamais obtenu jusqu'alors.

Observation XIX.

Mademoiselle N.. Anna, âgée de 22 ans, est internée en janvier 1929 pour accès maniaco-dépressif; cette malade présente des périodes d'agitation incohérente et de dépression avec refus d'aliments; la nuit elle dort très peu, soit qu'elle est agitée, soit déprimée et cherche à fuir. A partir du 24 juillet, elle prend chaque soir deux pilules de Somnothyril; ses nuits sont alors calmes et la malade dort bien. Le 9 septembre, la malade étant bien améliorée le traitement est arrêté.

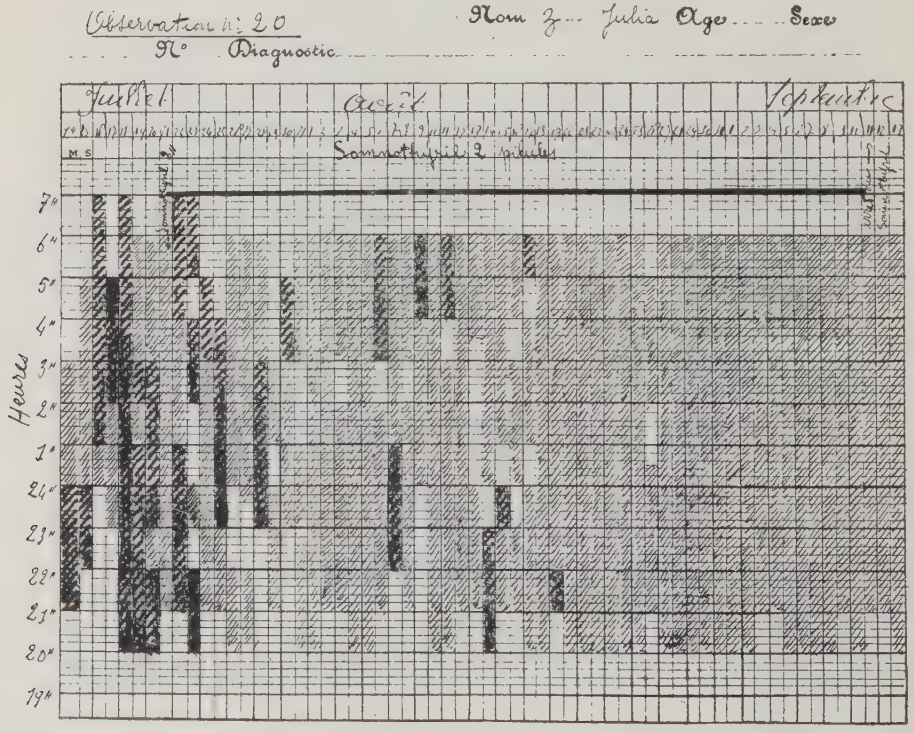
Les démences sont des maladies mentales où l'insomnie est souvent grande et tenace. Dans la démence sénile, elle est d'observation courante, elle s'explique en partie puisque déjà des vieillards normaux dorment moins que des adultes; chez ces déments, le *Somnothyril* nous a très souvent donné un sommeil suffisant et réparateur, mais nous n'avons jamais obtenu d'effet curatif, car dès que la médication était interrompue, l'insomnie reparaissait rapidement. Leur traitement nous a permis cependant de constater que l'on pouvait prolonger très longtemps la prise du médicament sans amener aucun phénomène d'accoutumance et que jamais l'on n'avait de symptômes d'intoxication, si légers soient-ils, chez ces sujets âgés dont le foie et les reins étaient souvent douteux.

La démence paralytique est, elle aussi, presque toujours accompagnée d'insomnie, insomnie liée à la démence et bien souvent liée également à des phénomènes toxiques secondaires si fréquents dans la paralysie générale. Le traitement de ces malades par le *Somnothyril* nous a montré qu'il les faisait dormir suffisamment et dans quelques cas nous avons pu obtenir une rémission assez rapide; sans dire que le *Somnothyril* était cause de la rémission, nous pouvons cependant concevoir qu'en faisant dormir ces malades, il leur permettait de réparer leurs forces, de se désintoxiquer, facilitant ainsi leur amélioration.

Ainsi, bien qu'en général il soit très difficile de faire dormir des déments et le nombre d'hypnotiques divers employés à leur sujet dans les asiles le prouve, nous avons obtenu très souvent, comme le montrent les quelques observations suivantes, un sommeil très satisfaisant avec le *Somnothyril*, souvent à la dose de deux pilules.

Observation XX.

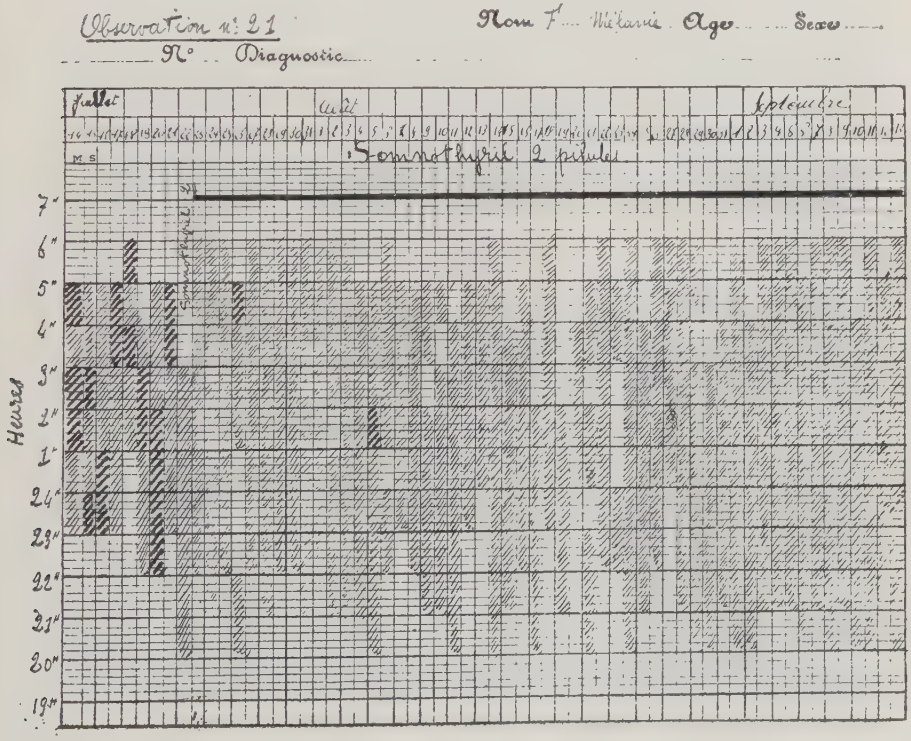
Madame Z.. Julia est internée pour paralysie générale en janvier 1929; elle présente une agitation physique et intellectuelle formidable; la malade danse, chante et crie jour et nuit; divers traitements anti-spécifiques sont essayés, mais rien ne



fait céder l'agitation et l'insomnie, son état général est précaire. A partir du 21 juillet, la malade prend régulièrement deux pilules de Somnothyril ; après quelques jours, son agitation diminue, ses nuits sont meilleures ; dès le milieu d'août, ses nuits sont calmes et elle dort bien ; son état général remonte rapidement et le calme apparaît. On arrête les pilules le 11 septembre et la malade sort de la clinique en rémission le 5 octobre 1929 (voir graphique).

Observation XXI.

Madame F.. Mélanie, 70 ans, est internée pour démence sénile en février 1930 ; cette malade présente un déficit intellectuel assez accentué, avec parfois des poussées anxieuses assez



accentuées; la nuit, elle dort très peu, présente soit des poussées anxieuses, sort de la turbulence puérile. Le 22 juillet, on commence à lui donner deux pilules de Somnothyril : la malade dort alors assez régulièrement et, quand elle ne dort pas, reste dans son lit calme et gentille (voir graphique).

Observation XXII.

Madame D.. Georgette, âgée de 34 ans, atteinte de paralysie générale, est amenée à la clinique pour excitation intellectuelle avec gros désordre des actes; cette malade est agitée constamment : la nuit, elle ne dort guère, elle gesticule, chante et crie la plupart du temps. A partir du 24 juillet 1929, nous lui donnons chaque soir deux pilules de Somnothyril; pendant les huit premiers jours, il y a peu de changement; à partir du huitième jour les périodes de sommeil sont plus longues, mais entre deux l'agitation reste toujours grande. A partir du 14 août, l'agitation nocturne tombe, la moyenne des nuits est alors de 7 heures, mais jamais chez cette malade nous n'avons pu obtenir un sommeil suivi; chaque nuit, elle se réveille plusieurs fois, restant à chaque fois une ou deux heures sans dormir et ceci même au bout de deux mois de traitement.

Observation XXIII.

Madame L.. Fernande, âgée de 58 ans, est une épileptique avec démence secondaire; on note chez elle une insomnie tenace avec crises d'excitation subite. Depuis le mois de juin, les crises d'excitation physique se multiplient, elles ont lieu surtout la nuit et les traitements habituels se montrent inefficaces. Le 1er août 1929, nous la mettons au Somnothyril, à la dose de deux pilules tous les soirs; la malade, dès le lendemain, fait d'assez bonnes nuits, elle dort sept heures en moyenne; les réveils sont fréquents, mais elle reprend son sommeil rapidement; très rarement pendant un de ces réveils elle présente une crise d'excitation. Le 15 septembre, nous arrêtons le traitement : le sommeil continue à être satisfaisant, mais les crises d'excitation augmentent progressivement, mais sans

atteindre à beaucoup près la fréquence antérieure du traitement.

Observation XXIV.

Mademoiselle D.. Rose, âgée de 64 ans, est atteinte de démence sénile; débile constitutionnelle avec déficit intellectuel assez accentué, elle présente comme symptômes prédominants une insomnie tenace et une agitation physique et verbale se manifestant surtout la nuit; elle reste parfois des nuits entières criant, gesticulant, empêchant tout le dortoir de dormir.

Devant l'intensité des symptômes, le 17 juillet 1929 nous lui donnons chaque soir deux pilules de Somnothyril; la malade dort alors un peu plus, mais quand elle est éveillée, son agitation continue. Le 30 juillet, nous montons la dose à trois pilules; au bout de quelques jours l'agitation nocturne s'estompe et disparaît et la malade dort assez bien. Le 15 août, nous ramenons la dose à deux pilules: ses nuits continuent à être calmes, elle dort six à sept heures par nuit, avec quelques heures d'insomnie intermédiaire; nous avons continué ce traitement pendant plus de deux mois avec les mêmes résultats et sans noter d'accoutumance.

Observation XXV.

Madame P.. Louise, 37 ans, est atteinte de paralysie générale assez avancée, son déficit intellectuel est important, elle a été amenée à la clinique pour agitation et désordre des actes, depuis son entrée son état reste sans changement: elle présente une agitation incohérente avec forte excitation intellectuelle; cette agitation se manifeste surtout la nuit, elle ne dort que très peu de temps. Son état physique commence à décliner sérieusement de sorte que le 17 juillet 1929 on se décide à la mettre au Somnothyril, à la dose de trois pilules tous les soirs; en quelques jours, la durée de ses nuits est de 7 heures, mais de temps à autre elle se réveille encore et s'agite. Le 2 août, l'agitation étant tombée et le sommeil redevenu normal, la dose de médicament est ramenée à deux pilules; elle est restée au

traitement pendant deux mois encore; durant toute cette période, l'agitation nocturne est à peu près complètement tombée et la durée moyenne de sommeil est de 8 heures; son état général est redevenu meilleur; le jour, cependant, son agitation est toujours grande; sur celle-ci, ce médicament ne semble pas avoir eu d'influence.

Observation XXVI.

Madame C.. Marie, âgée de 61 ans, est internée pour la seconde fois en juin 1928 pour état mixte chez une sénile ; chez elle, les préoccupations hypocondriaques, idées mélancoliques et même tentatives de suicide, dominent le tableau; la nuit, elle dort très peu et dit elle-même: « j'ai peur dans le lit et je ne dors pas ». En juillet 1929, ses nuits sont mauvaises et sa santé s'affaiblit. Le 22 juillet, on lui donne le soir deux pilules de Somnothyril; l'agitation nocturne tombe presqu'aussitôt; au début, ses nuits sont courtes, mais la malade reste calme; à partir du 16 août, elle dort une moyenne de huit heures par nuit; le jour, la malade est beaucoup plus calme.

Observation XXVII.

Mademoiselle L.. Julie est internée en juin 1929 pour paralysie générale au début avec manie symptomatique; cette malade présente une agitation désordonnée physique et intellectuelle, aussi bien le jour que la nuit; en plus des traitements anti-spécifiques, on lui donne à partir du 16 juillet deux pilules de Somnothyril le soir; rapidement, son agitation nocturne tombe et le malade fait de longues nuits. Le 30 août, comme la malade est calme et dort bien, on baisse la dose à une pilule, dose qu'elle continue à prendre jusqu'au 9 novembre 1929, date où elle sort de la clinique en rémission.

Observation XXVIII.

Madame M.. Berthe, 47 ans, est à la clinique depuis de longues années pour un vieux délire hallucinatoire chronique;

actuellement son délire est dissocié et elle présente de la démence vésanique assez accentuée, avec gros déficit intellectuel et désorientation complète; cette vieille aliénée présente une insomnie tenace, tous les traitements essayés jusqu'alors n'ont guère donné de résultats; le 24 juillet 1929 nous essayons alors le traitement au Somnothyril (deux pilules tous les soirs). Dès le lendemain, on note un changement étonnant : la malade dort bien et ses nuits sont sans réveil; au bout d'une quinzaine de jours, la durée du sommeil diminue et il y a des périodes de veille intercalaires; malgré cela, nous ne changeons pas la dose de médicament et au bout de quelques jours le sommeil reparaît normal comme au début du traitement ; il reste alors d'une moyenne de 8 heures pendant toute la durée de la médication.

Observation XXIX.

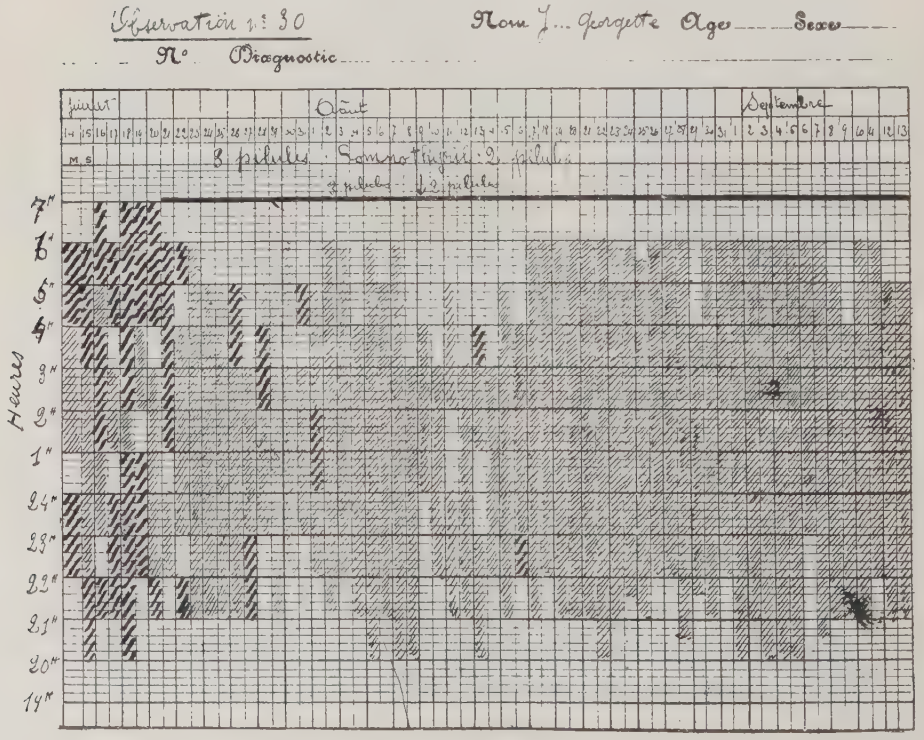
Mademoiselle X.. Solange, 43 ans, est atteinte de paralysie générale au début; elle est assez calme, plutôt mélancolique, avec des manifestations d'anxiété puérile; la nuit, elle ne dort pas, elle est inquiète et veut toujours partir, retourner chez elle. Le 2 août 1929 nous la mettons au Somnothyril (deux pilules tous les soirs). A partir de cette date, la malade dort parfaitement, si bien que le 28 août nous baissons la dose à une pilule sans noter de diminution de la durée du sommeil; une interruption du traitement ayant ramené l'insomnie, nous donnons de nouveau une pilule de Somnothyril chaque soir pendant trois mois environ, avec toujours un résultat aussi satisfaisant.

Dans les psychoses d'intoxication, nous trouvons presque toujours de l'insomnie, soit simple, soit liée à des hallucinations; celle-ci est souvent grave car l'état de veille amène de nouvelles doses de toxines endogènes qui contribuent à augmenter les phénomènes confusionnels. Faire dormir ces malades constitue une grande part de leur traitement, le sommeil aidant beaucoup à leur

désintoxication. Voici, entr'autres, une observation concluante à ce sujet :

Observation XXX.

Madame J.. Georgette, 34 ans, entre à la clinique à la suite d'un accouchement, présente des phénomènes confusionnels intenses avec hallucinations visuelles, désordre intellectuel et physique; la nuit, elle est très agitée et ne dort guère. Le 21 juillet 1929 nous lui donnons du Somnothyril (trois pilules tous les soirs) ; dès le lendemain, la durée du sommeil s'allonge, les périodes d'agitation diminuent progressivement, puis disparaissent. Le 9 août, nous baissons la dose à deux pilules; au début, nous notons une diminution de la durée du sommeil,

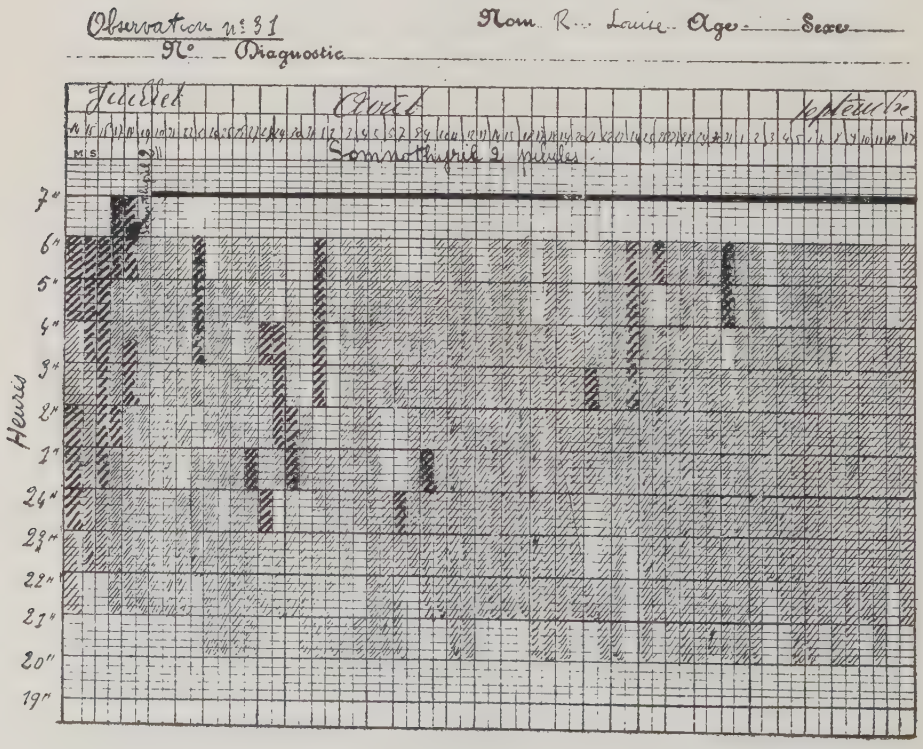


mais au bout de quelques jours le sommeil augmente et tend à redevenir normal ; en même temps, pendant la journée nous observons une amélioration des troubles qui ira en augmentant ; le 22 septembre, les symptômes étant très atténués, nous arrêtons le traitement ; peu à peu la malade, bien désintoxiquée, guérit et sort un mois après de la clinique (voir graphique).

Parmi les maladies mentales, les délires chroniques, hallucinatoires ou autres, sont remarquables par l'insomnie longue et tenace des malades qui en sont atteints ; ces malades, si on ne les traite pas, peuvent être de longs mois troublés par leur délire, leurs sensations extraordinaires qui les empêchent de dormir et les torturent, d'autre part, ces sujets, dont les hallucinations sont parfois assoupies en partie, présentent souvent des poussées hallucinatoires dont l'origine est parfois bien difficile à discerner, mais pour laquelle on doit souvent mettre en cause, tout au moins pour une partie, l'insomnie. Bien souvent, chez ces délirants, nous avons obtenu avec le *Somnothyril* plusieurs résultats appréciables ; d'abord ils dormaient parfaitement et si nous avons eu quelques échecs, dont un est signalé à l'Observation N° 35, c'est que nous avions affaire à des malades particulièrement agités que rien n'arrivait à calmer ; ensuite, chez presque tous les malades nous avons observé, au bout d'un temps plus ou moins long, une atténuation quelquefois remarquable de leurs idées délirantes. Nous avons pu également noter, comme pour les démences, que nous n'avons avec ce médicament ni accoutumance, ni intoxication, même après plusieurs mois de traitement continu ; nous avons remarqué enfin, que chez certains malades il faut patienter quelques jours avant d'avoir une action efficace du médicament tant sur le sommeil que sur les troubles mentaux. Dans les quelques observations de délirants hallucinés qui suivent nous pouvons y retrouver tous ces résultats.

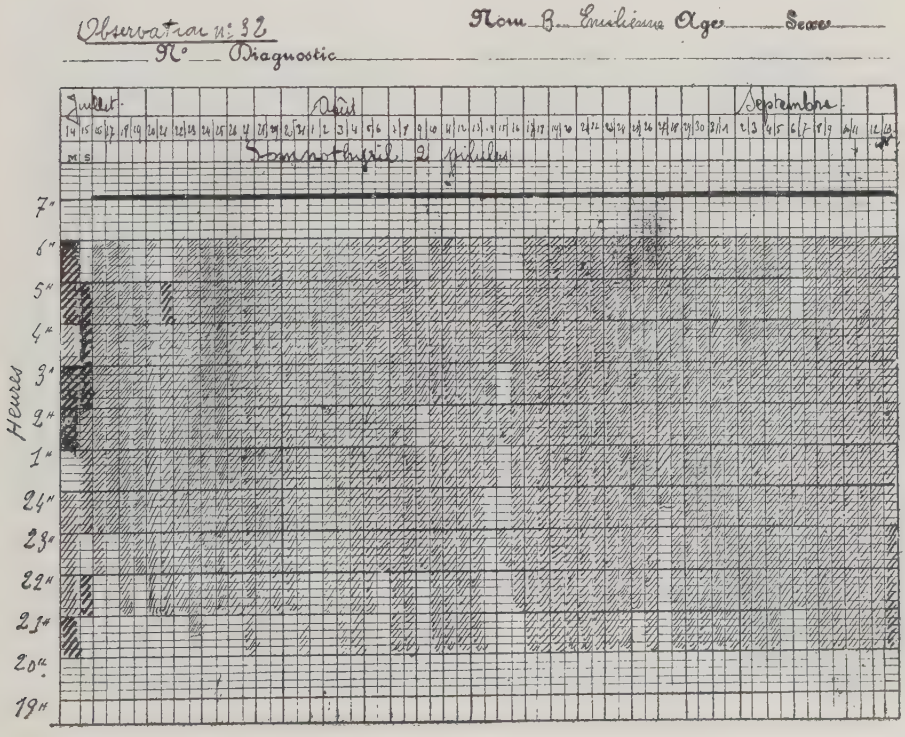
Observation XXXI.

Mademoiselle Louise R.., âgée de 34 ans, est internée en mai 1928; c'est une débile mentale avec une syndrome épisodique de dégénérescence fait d'excitation intellectuelle, des idées délirantes, incohérentes; parfois des violences subites ; cette malade s'agite souvent la nuit, crie, gesticule et ne dort pas. Le 19 juillet 1929 elle prend deux pilules de Somnothyril tous les soirs; on note alors une diminution de son agitation et un retour progressif au sommeil et à partir du milieu d'août son agitation nocturne est à peu près disparue et elle dort en moyenne huit heures par nuit (voir graphique).



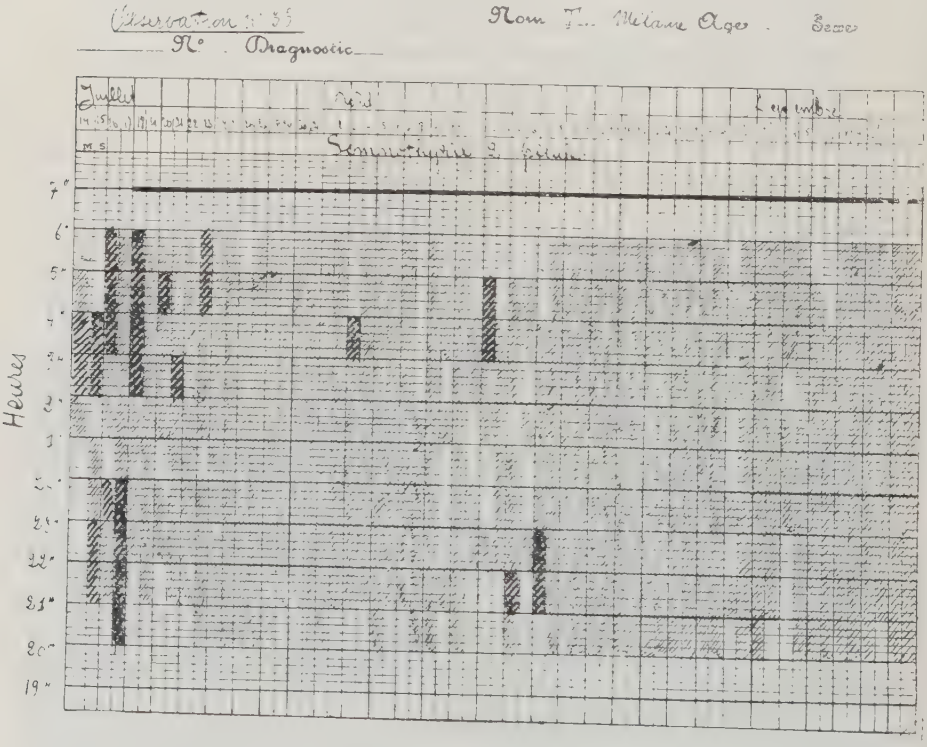
Observation XXXII.

Madame B.. Emilienne, âgée de 30 ans, est internée pour la seconde fois en juin 1927 pour délire hallucinatoire chronique, cette malade présente des hallucinations auditives et coenesthésiques intenses qui l'agitent, la rendent violente et impulsive. En juillet 1929, ses hallucinations sont intenses, son agitation est parfois grande et elle dort peu. Le 16 juillet, on lui donne deux pilules de Somnothyril ; aussitôt ses nuits sont très bonnes et le calme renaît. Dès la fin juillet, on note : « malade calme, souriante, s'occupe un peu » ; le délire est assoupi pendant tout le temps du traitement et si par hasard une nuit elle dort moins, elle reste calme néanmoins (voir graphique).



Observation XXXIII.

Madame T.. Mélanie, âgée de 39 ans, est internée à la clinique pour délire hallucinatoire chronique; chez elle, le délire est bien systématisé, mais elle présente parfois des exacerbations hallucinatoires durant plusieurs mois, pendant lesquels elle s'entend insulter, son lit est électrisé; elle présente alors une insomnie opiniâtre, elle s'agite, crie, insulte des ennemis imaginaires.

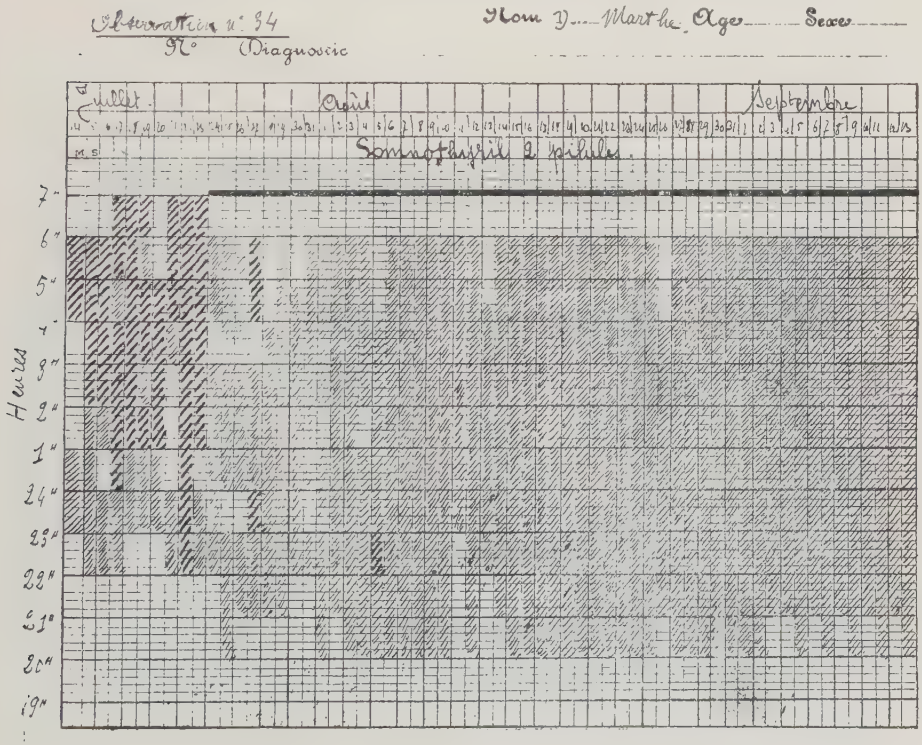


Depuis le mois de juin, la malade présente une de ces exacerbations; elle est très troublée, parfois violente; elle dort très peu et son agitation est surtout nocturne. Devant l'intensité et la persistance des symptômes, à partir du 18 juillet on lui donne du Somnothyril à la dose de deux pilules tous les soirs;

au début, on remarque une augmentation de la durée du sommeil, mais les réveils sont assez fréquents et l'agitation persiste; au bout de quelques jours, l'agitation diminue et disparaît peu à peu; la durée du sommeil augmente; les nuits sont alors d'une moyenne de huit heures; elle présente cependant encore de temps en temps des petites périodes d'insomnie, mais elle ne s'agite plus. Le jour on note une diminution notable de l'intensité des hallucinations pendant toute la durée du traitement (voir graphique).

Observation XXXIV.

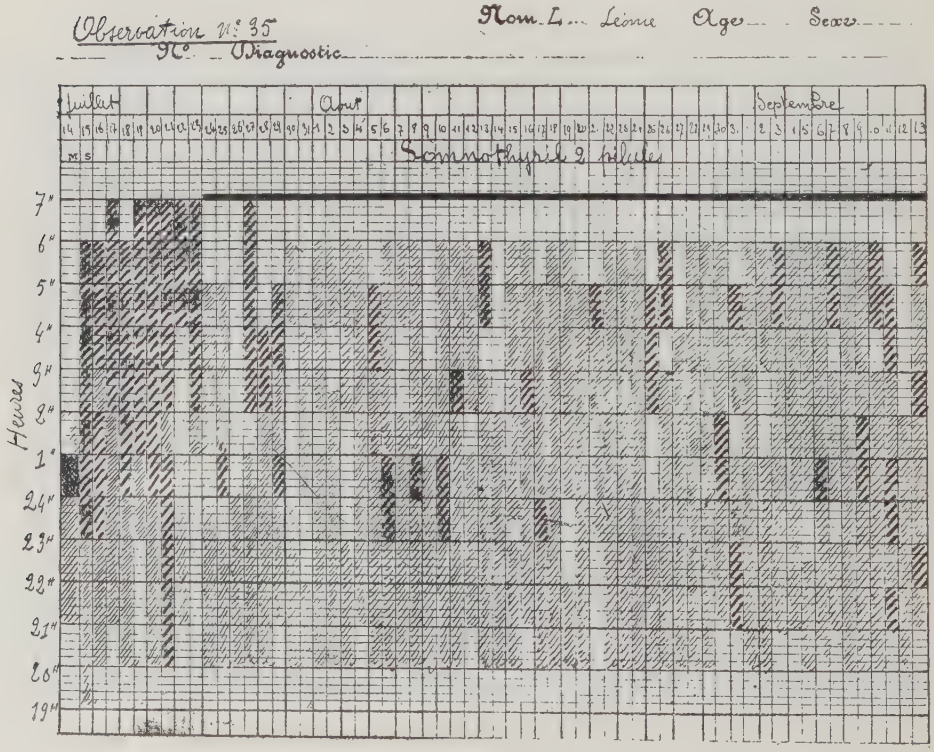
Mademoiselle D.. Marthe, 33 ans, présente un délire hallucinatoire encore mal systématisé; ses hallucinations sont très



intenses, la nuit surtout elle entend des gens qui l'appellent; ils veulent la faire mourir; elle s'agite et veut fuir. Le graphique montre bien la grande insomnie et l'agitation que présente la malade. A partir du 24 juillet, nous lui donnons deux pilules de Somnothyril chaque soir; dès le lendemain, les nuits sont très bonnes, à peine une petite période d'insomnie de temps à autre; d'ailleurs au bout d'un certain temps on en observe plus. Le jour, les hallucinations perdent un peu de leur intensité et la malade est un peu plus calme pendant toute la durée du traitement (voir graphique).

Observation XXXV.

Madame L.. Léonie, 41 ans, est internée à la clinique depuis



deux ans environ pour délire hallucinatoire chronique; chez elle les hallucinations sont particulièrement intenses; à certaines périodes, elle est d'une agitation extraordinaire, criant, s'agitant toutes la journée et une grande partie de la nuit ; au début de juillet 1929, elle est en proie à une de ses nombreuses périodes d'agitation; la nuit elle dort très peu, crie, veut frapper. A partir du 23 juillet nous lui donnons du Somnothyril (deux pilules) ; la malade dort alors un peu plus, cinq à six heures par nuit, mais le sommeil n'est pas calme, il est coupé de périodes de veille et d'agitation. Malgré plus de deux mois de traitement continu, nous n'avons pas pu obtenir un meilleur résultat; d'autre part, le jour elle reste toujours agitée durant toute la période du traitement (voir graphique).

Observation XXXVI.

Madame C.. Marie, 39 ans, délire hallucinatoire à manifestations surtout nocturnes; l'agitation n'est pas très grande, mais l'insomnie est nette, la malade ne s'endort jamais avant une heure ou deux heures du matin, se plaignant que des inconnus viennent l'électriser dans son lit. Le 19 juillet 1929 nous la mettons au Somnothyril (deux pilules tous les soirs) ; à partir de cette date, la durée du sommeil augmente progressivement et au bout de huit jours la malade s'endort régulièrement vers 9 heures du soir, résultat qui s'est maintenu pendant toute la durée du traitement.

Observation XXXVII.

Mademoiselle D.. Geneviève, âgée de 29 ans, est à la clinique pour délire hallucinatoire chronique; cette malade, relativement calme le jour, présente la nuit des insomnies périodiques: elle dort bien deux nuits par exemple, puis les quatre nuits suivantes ne dort presque pas. Le 1er août 1929 elle prend régulièrement du Somnothyril tous les soirs (deux pilules) ; au bout de huit jours, ses insomnies périodiques ont disparu. Nous avons continué le traitement plus de deux mois

sans voir une seule nuit d'insomnie; après l'arrêt du médicament, les nuits ont continué longtemps à être normales, résultat assez rarement obtenu chez des hallucinés.

Observation XXXVIII.

Madame P.. Jeanne, 58 ans, atteinte de délire hallucinatoire, présente en plus une hypertension artérielle notable. Assez calme le jour, elle s'agite la nuit et ne dort pas parce qu'elle entend des voix qui l'insultent à travers les murs; nous la mettons au Somnothyril le 16 juillet 1929 (deux pilules tous les soirs); dès le lendemain elle dort en moyenne huit heures par nuit mais, de temps en temps, elle se réveille encore quelques heures, poursuivie par ses hallucinations; au bout de quinze jours les périodes d'insomnie ont disparu; nous baissons alors la dose de médicament à une pilule. Le traitement est continué jusqu'à fin septembre avec toujours d'aussi bons résultats.

Observation XXXIX.

Madame P.. Marthe, 52 ans, est à la clinique depuis plus de trois ans pour délire hallucinatoire chronique; ses hallucinations, surtout coenesthésiques, se manifestent la nuit par des sensations de piqûres, d'étranglement, de coupures. A partir du 3 août 1929, nous lui donnons deux pilules de Somnothyril tous les soirs: la malade dort alors assez bien et ses sensations désagréables s'atténuent. Le 17 août, malgré le médicament, la malade est très agitée la nuit, crie, dit que ses ennemis lui coupent les muscles sous la peau; trois nuits de suite elle est très agitée, ne dormant que très peu; nous montons alors la dose du médicament à trois pilules: au bout de quelques jours l'agitation est enrayée, les sensations pénibles ont presque disparu et la malade dort bien. Le 6 septembre nous ramenons la dose du Somnothyril à deux pilules, la malade continue à dormir et à être calme pendant toute la durée du traitement.

Observation XL.

Madame G.. Rosa, 40 ans, est, depuis trois ans, internée à la clinique pour délire hallucinatoire chronique systématisé ; son beau-frère l'insulte toutes les nuits et veut amener la perte de sa famille ; assez calme à certains moments, à d'autres elle s'agite et ne dort que très peu. Depuis le mois de mai 1929 elle est troublée, ses hallucinations sont intenses, son insomnie tenace. Le 11 juillet, nous la mettons au Somnothyril à la dose de deux pilules tous les soirs ; dès le lendemain elle dort assez bien, ne se réveille qu'une ou deux fois dans la nuit pour redormir aussitôt ; au bout de huit jours ses nuits sont longues et sans réveil, ses hallucinations diminuent rapidement d'intensité et s'espacent progressivement ; elle dit elle-même : « Pour le moment, Il me laisse tranquille ». Le traitement, continué deux mois, lui a donné un grand calme pendant toute sa durée et même après l'arrêt du médicament. ce calme s'est maintenu longtemps encore.

Vu : Bon à imprimer :
Le Président de la thèse.
M. DEBEYRE

Vu :
Le Doyen,
Ch. DUBOIS

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie,
CHATELET

CONCLUSIONS

En conclusion de cette courte étude, nous pouvons dire que le *Somnothyril* nous a montré à l'expérimentation que :

1° Il fait dormir parfaitement les malades, nous n'avons eu que de rares échecs, chez deux cardiaques asystoliques et chez quelques malades mentaux très agités.

2° Il donne au réveil une sensation d'apaisement et de bien-être.

3° Il ne donne pas d'accoutumance puisque la prise du médicament peut être continuée plusieurs mois sans en modifier la dose.

4° Il se montre capable, grâce à son mode d'action, d'agir électivement sur les cellules nerveuses, sans intoxiquer l'organisme.

5° Dans le traitement de l'insomnie des nerveux, sa prise régulière pendant quelque temps a été suivie souvent d'un retour au sommeil normal.

6° Sa forme uniquement pilulaire, sans inconvénient souvent, est quelquefois un obstacle quand il faut la donner à des malades non consentants : il est alors inutile de donner la pilule écrasée, les propriétés de l'ésérine se perdant rapidement par cette manœuvre.

En résumé, le *Somnothyril,* grâce à son mordant physiologique, et à l'association d'un hypnotique mésodiencéphalique et d'un sédatif cortical, est actuellement le meilleur et le moins toxique des hypnotiques.

BIBLIOGRAPHIE

BINET (professeur agrégé). — Données récentes sur la physiologie du sommeil.

BUSQUET H. (professeur agrégé). — Les hypnotiques modernes, *La Médecine*, août 1924.

COMBEMALE (Pr Pierre). — L'insomnie; son traitement. *La Pratique médicale française*, avril 1922.

COMBEMALE (Pr Pierre) et A. TRINQUET. — Sur le Somnothyril, hypnotique nouveau, *Echo médical du Nord*, 27 juillet 1929.

DEMOLE V. — Pharmacodynamie et centres du sommeil. Mise en évidence des composantes anatomiques neurovégétative basilaire et volitionnelle corticale. *Revue neurologique*, juin 1927, pages 550, 551 et 552.

DUBOIS C. (professeur agrégé). — Le sommeil physiologique. *Echo médical du Nord*, 18 décembre 1920.

DUBOIS R. — Quelques remarques sur les insomnies nerveuses et leur traitement. *La Gazette médicale du Centre*, 15 mai 1924.

ECONOMO. — Sur le sommeil. *Gesellschaft der Aerste un Wien.*, 20 mars 1925.

ECONOMO. — *Revue neurologique*, juin 1927, pages 837 à 841.

FABRE. — Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés à l'acide barbiturique. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1922.

GERARD (Pr Ern.). — Les hypnotiques. *Echo médical du Nord*, 18 décembre 1920.

HIRSCH. — Le problème du centre du sommeil et sa localisation dans le diencéphale chez l'homme. *Med. klin.*, n° 38, 1924.

HUGOUNENQ L. et FLORENCE G. — Principes de pharmacodynamie. Masson, édit., 1928.

INGELRANS L. (professeur agrégé). — De l'insomnie chez les nerveux. *Echo médical du Nord*, 18 décembre 1920.

(1) *Nota.* — Nous ne donnons pas, à beaucoup près, toute la bibliographie de l'Insomnie et du sommeil, nous ne signalons que les ouvrages que nous avons consultés ou qui ont un rapport direct avec la question étudiée.

LAIGNEL-LAVASTINE. — Insomnie d'origine pneumogastrique. *J. Méd. fr.*, 1926, p. 439.

LAIGNEL-LAVASTINE. — La clinique du sommeil. *Le Journal médical français*, novembre 1926.

J. LEVI-VALENSI. — Considération sur les insomnies et leur traitement. *Le Journal médical français*, novembre 1926.

LEOPOLD LEVI. — Troubles du sommeil et traitements opothérapiques. *Soc. de Méd. de Paris*, 23 juin 1928.

LEOPOLD LEVI. — Troubles du sommeil et effets de l'opothérapie. *Rev. Pratique de Biol. appliquée*, n° 10, oct. 1928, p. 307.

LEOPOLD LEVI. — Troubles du sommeil et opothérapie. *Le Courrier médical*, 14 oct. 1928.

LEGENDRE. — Diverses insomnies, leurs causes et leur traitement. *Journal de Médecine int.*, 1905, p. 1.

LEMOINE. — Traitement de l'insomnie. *Répert. de Thérap.*, 1906, p. 465.

LHERMITTE J. et TOURNAY A. — Rapport sur le sommeil normal et pathologique. *Revue neurologique*, juin 1927.

LHERMITTE J. — L'insomnie et ses variétés. *La Médecine*, fév. 1930.

LOGRE J.-B. — Considérations sur le traitement des insomnies. *Société de Thérapeutique*, décembre 1926.

MONTAGNAC. — Du sommeil et de l'insomnie. *Thèse* de Toulouse, 1907.

PAVLOFF L.-P. — Leçons sur l'activité du cortex cérébral (Trad. par Mme Dr I. Trifonoff). Amédée Legrand, édit., 1929.

PIERON H. — Le problème physiologique du sommeil. Masson, éditeur, 1913.

PICK E.-P. — Pharmacologie des vegerativen nerven systems. *Daut. Zeits, fur Nervenheilkunde*, t. 106, page 238, 1928.

RAVIART G. (professeur agrégé). — Les insomnies dans les états psychopathiques. *Echo médical du Nord*, 18 déc. 1920.

SALMON (Dr A.). — La fonction du sommeil.

SYMONS. — Le sommeil et l'insomnie. *The Lancet*, 9 mai 1925.

TIFFENEAU M. (professeur de Pharmacologie et de Matière médicale). — Abrégé de Pharmacologie. Vigot F. édit., 1929.

TIFFENEAU. — La règle de Richet et le coefficient de partage de Meyer et Overton dans les hypnotiques du groupe véronal, série allylée. *C. R. des sciences de la Société de Biologie*, 1921.

UNCAR G. — Le mécanisme physiologique du sommeil. *Jeune Médecin*, mars 1930, n° 34.

VERDIER F. — Recherches cliniques sur le traitement de l'insomnie par un nouvel hypnotique. *Le Progrès médical*, 28 juillet 1928.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

Introduction 7

Chapitre premier : *Le sommeil* 11

Chapitre II : *La médication hypnotique* 23

Historique. 23

Classification 25

I. — Alcools 27

II. — Aldéhydes 28

III. — Cétones ou Sulfonalides 28

IV. — Amides. 29

V. — Uréthanes 30

VI. — Alcaloïdes 31

VII. — Bromures 31

VIII. — Uréides. 32

Chapitre III : *Les constituants du Somnothyril* 41

Leurs propriétés pharmacologiques. 41

Le Véronal 43

L'Analgésine ou Aspirine. 47

La Thyroïdine. 49

La Physostygmine ou Ésérine 55

Chapitre IV : *Les actions synergiques des composants du Somnothyril*. 59

Facteurs dépendant de la constitution de la membrane cellulaire 59
Facteurs physico-chimiques 60
Facteurs physiologiques 61

Chapitre V : *Etude clinique du Somnothyril* 69

Classification des causes immédiates de l'insomnie . . 70
Observations 72
Conclusions. 103
Bibliographie. 105

—o—